

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**CINKONA-ALAPÚ BIFUNKCIONÁLIS  
ORGANOKATALIZÁTOROK  
ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA  
ENANTIOSZELEKTÍV  
MICHAEL-ADDÍCIÓS REAKCIÓKBAN**

**Vakulya Benedek**



ELTE TTK Kémia Doktori Iskola

*Vezető: Prof. Inzelt György*

Szintetikus kémia, anyagtudomány,  
biomolekuláris kémia program

*Programvezető:*

**Prof. Horváth István Tamás**



Magyar Tudományos Akadémia

Kémiai Kutatóközpont

Biomolekuláris Kémiai Intézet

*Témavezető:*

**Dr. Soós Tibor**

*tudományos főmunkatárs*

Budapest, 2009.

# Tartalomjegyzék

<b>TARTALOMJEGYZÉK</b> .....	<b>2</b>
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	<b>6</b>
<b>RÖVIDÍTÉSEK ÉS TRIVIÁLIS NEVEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>7</b>
<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	<b>9</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	<b>11</b>
2.1. AZ ORGANOKATALÍZIS ÁLTALÁNOS TULAJDONSÁGAI.....	11
2.1.1. Az enantioszelektív organokatalízis .....	11
2.1.2. Az organokatalizátorok működése .....	12
2.1.3. A bifunkcionális organokatalízis megjelenése .....	16
2.2. CINKONA ALKALOIDOK ALKALMAZÁSA KATALITIKUS REAKCIÓKBAN.....	18
2.2.1. A kinin történelmi és tudományos szerepe .....	18
2.2.2. A cinkona alkaloidok szerkezeti sajátosságai .....	19
2.2.3. Cinkona alkaloidok katalitikus alkalmazási területei .....	22
<b>3. CÉLKITŰZÉSEINK</b> .....	<b>24</b>
3.1. NITRO-ALKÁNOK ENANTIOSZELEKTÍV MICHAEL-ADDÍCIÓJA TRANSZ-KALKONOKRA A SZERVES KÉMIAI IRODALOMBAN .....	25
<b>4. EREDMÉNYEINK</b> .....	<b>27</b>
4.1. A KATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA .....	27
4.2. AZ ELŐÁLLÍTOTT KATALIZÁTOROK AKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA.....	33
4.3. A REAKCIÓ VIZSGÁLATA KÜLÖNBÖZŐ KALKONOKKAL, KARBONIL-VEGYÜLETEKKEL ÉS NITROALKÁNOKKAL .....	38
4.4. $\alpha,\beta$ -TELÍTETLEN <i>N</i> -ACIL-PIRROLSZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA NITROMETÁN ENANTIOSZELEKTÍV MICHAEL-ADDÍCIÓJÁBAN.....	40
4.4.1. <i>N</i> -acil-pirrol származékok előállítása .....	41
4.4.1.1. Elektronszerkezet és előállítási módok az irodalomban .....	41
4.4.1.2. $\alpha,\beta$ -telítetlen <i>N</i> -acil-pirrolszármazékok szintézise .....	44
4.4.2. Az előállított Michael-adduktok továbbalakítási lehetőségei .....	47
4.4.2.1. Az <i>N</i> -acil-pirrol funkció továbbalakítási lehetőségei az irodalomban .....	48
4.4.2.2. Az előállított <i>N</i> -acil-pirrol addukt (69) átalakítása amiddá és észterré.....	50

4.5. EGY GYAKORLATI ALKALMAZÁS: AZ ( <i>R</i> )-ROLIPRAM ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISE	51
4.5.1. Irodalmi enantioszelektív Rolipram szintézisek	51
4.5.2. Az ( <i>R</i> )-Rolipram enantioszelektív szintézise <i>epi</i> -DHQT katalizátor alkalmazásával	54
<b>5. ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>56</b>
<b>6. ABSTRACT</b>	<b>57</b>
<b>7. A KATALIZÁTORCSALÁD TOVÁBBI ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI</b>	<b>58</b>
7.1. 1,4-ADDÍCIÓS REAKCIÓK	58
7.1.1. Michael-addíció nitroolefinekre	58
7.1.2. Nukleofil acilezési reakció ( <i>Umpolung</i> )	60
7.1.3. Ciklopropanálási reakció	61
7.1.4. Tandem reakció	62
7.1.5. Kaszkád tio-Michael–aldol reakció	62
7.1.6. Kromanonszármazékok szintézise	63
7.1.7. Heterociklus addíciója kalkonokra	64
7.2. 1,2-ADDÍCIÓS REAKCIÓK	65
7.2.1. Aza-Henry reakció	65
7.3. EGYÉB REAKCIÓK	66
7.3.1. Friedel-Crafts reakció	66
7.3.2. Diels-Alder reakció	67
7.3.3. ASZIMMETRIKUS DEKARBOXILEZÉSI REAKCIÓ	68
7.3.4. Ciklusos mezo-anhidridek deszimmetrizálási reakciója	69
<b>8. KÍSÉRLETI RÉSZ</b>	<b>70</b>
8.1. A KÍSÉRLETEK SORÁN FELHASZNÁLT ESZKÖZÖK ÉS ANYAGOK	70
8.2. A LEÍRT VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE	71
8.2.1.1. 10,11-Dihidrokinin ( <b>51</b> )	71
8.2.1.2. 10,11-Didehidrokinin ( <b>54</b> )	71
8.2.2. Általános módszer 9-amino-(9-dezoxi)cinkonák előállítására, a 9-amino-(9-dezoxi) <i>epi</i> -10,11-dihidrokinin ( <b>52</b> ) példáján	72
8.2.2.1. 9-Amino-(9-dezoxi) <i>epi</i> -10,11-dihidrokinin ( <b>52</b> )	73
8.2.2.2. 9-Amino-(9-dezoxi)-epikinin ( <b>46</b> )	74
8.2.2.3. 9-Amino-(9-dezoxi)-epikinidin ( <b>47</b> )	74
8.2.2.4. 9-Amino-(9-dezoxi)- <i>epi</i> -10,11-didehidrokinin ( <b>55</b> )	75
8.2.3. Általános eljárás tiokarbamid-csoportot tartalmazó katalizátorok előállítására	

a 9-amino-(9-dezoxi)-epi-10,11-dihidrokinin példáján .....	75
8.2.3.1. N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepikinin-9-il)-tiokarbamid (57, <i>epi-QT</i> ) .....	75
8.2.3.2. N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin- -9-il)- tiokarbamid (58, <i>epi-DHQT</i> ) .....	76
8.2.3.3. N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxikinin-9-il)-tiokarbamid (60, <i>QT</i> ) .....	77
8.2.3.4. N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxepikinin-9-il)- -tiokarbamid (61, <i>epi-QDT</i> ) .....	78
8.2.3.5. N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxepi-10,11-didehidrokinin- 9-il)-tiokarbamid (59, <i>epi-DDHQT</i> ) .....	79
8.2.3.6. N-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)-3",5"-bisz(trifluormetil)- benzamid (64, <i>epi-QA</i> ) .....	79
8.2.3.7. N-ciklohexil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)-tiokarbamid (62, <i>epi-QCyT</i> ) .....	80
8.2.4. Általános leirat enantioszelektív Michael-addíciós reakcióra nitrometán és kalkonok között a <i>p</i> -fluor-kalkon példáján .....	81
8.2.4.2. ( <i>R</i> )-3-(4-Klórfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66a) .....	82
8.2.4.3. 3-(4-Fluorfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66b) .....	82
8.2.4.4. 3-(2-Metilfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66c) .....	83
8.2.4.5. 3-Fenil-4-nitro-1-(4'-metoxifenil)-bután-1-on (66d) .....	84
8.2.4.7. 4-Metil-4-nitro-1,3-difenilpentán-1-on (66f) .....	86
8.2.4.8. N,N'-karbonil-dipirrol [78] (79) .....	87
8.2.4.10. (2 <i>Z</i> )-5-Fenil-1-(1-pirrolil)-pent-2-én-1-on (Z-91e) .....	88
8.2.4.12. (2 <i>E</i> )-3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-pirrol-1-il-2-propén-1-on (109) .....	89
8.2.4.13. (2 <i>E</i> )-3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-karbazol-9-il-2-propén-1-on (110) .....	90
8.2.5. Általános leirat nitrometán Michael-addíciójához $\alpha,\beta$ -telítetlen N-acil-pirrol vegyületekre a 3-fenil-1-(1-pirrolil)-prop-2-én-1-on példáján..	91
8.2.5.1. 4-Nitro-3-fenil-1-(1-pirrolil)-bután-1-on (69) .....	91
8.2.5.2. 3-(4-Metoxifenil)-4-nitro-1-(1-pirrolil)-bután-1-on (112a): .....	92
8.2.5.3. 3-(4-Klórfenil)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112b) .....	93
8.2.5.4. 3-(Furán-2-il)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112c) .....	94

8.2.5.5. 4-Nitro-1-pirrol-1-il-3-(tiofén-2-il)-bután-1-on (112d).....	95
8.2.5.6. 3-(Nitrometil)-5-fenil-1-pirrol-1-il-pentán-1-on (112e).....	96
8.2.5.7. 3-Ciklohexil-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112f).....	96
8.2.5.8. 3-(Nitrometil)-1-pirrol-1-il-tridec-12-én-1-on (112g).....	97
8.2.5.9. (E)-3-nitrometil-5-fenil-1-pirrol-1-il-pent-4-én-1-on (112h).....	98
8.2.5.10. 3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112i).....	99
8.2.5.11. 1-Karbazol-9-il-3-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-bután-1-on (113).....	100
8.2.5.12. 4-Nitro-3-fenil-1-piperidin-1-il-bután-1-on (114).....	101
8.2.5.13. 4-Nitro-3-fenil-butánsav-metilészter (115).....	102
8.2.5.14. 3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-butánsav-metilészter (135).....	103
8.2.5.15. (R)-Rolipram (116).....	104
<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>105</b>
<b>FÜGGELÉK.....</b>	<b>109</b>

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Dr. Soós Tibor** tudományos főmunkatársnak, aki nélkül doktori munkám nem jöhetett volna létre, aki mindvégig biztosította számomra a kutatáshoz szükséges tudományos és anyagi feltételeket, aki bevezetett az enantioszelektív organokatalízis lenyűgöző világába, és aki kivételes figyelemmel segítette szakmai fejlődésemet.

Köszönetet mondok **Dr. Hajós György** professzornak, hogy lehetőséget biztosított a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutató Központjának Biomolekuláris Kémiai Intézetében doktori munkám elvégzéséhez. Köszönettel tartozom **Dr. Riedl Zsuzsannának**, aki a Heterociklusos Kémiai Osztály csoportvezetőjeként szintén hozzájárult a kutatás feltételeinek megteremtéséhez.

Külön köszönetemet fejezem ki **Dr. Csámpai Antalnak** és **Dr. Tárkányi Gábornak** az NMR spektrumok felvételében nyújtott segítségükért, **Dr. Gömörő Ágnes** az MS spektrumok felvételéért illeti köszönet.

Szeretnék köszönetet mondani doktorandusztársaimnak, elsősorban **Varga Szilárdnak**, akihez mindig fordulhattam kérdéseimmel és kéréseimmel, és akitől nagyon sokat tanultam. **Kaleta Zoltánnak** és **Dalicsek Zoltánnak**, valamint **Kardos Györgynek**, **Molnár Laurának** a sok hasznos segítségért és a laborban uralkodó jó hangulatért tartozom hálával. **Varga Jenő** számtalan elméleti és gyakorlati ismerettel bővítette tudásomat, segítőkészségéért köszönettel tartozom neki. Külön köszönet illeti **Fazekas Szilviát** végtelen türelméért, hogy elviselte a munkastílusommal járó megpróbáltatásokat.

**Payer Károly** nélkülözhetetlen szerepet játszott a királis HPLC mérések létrejöttében.

Köszönettel fogadtam a **UbiChem** és az egykori **COMGENEX**, valamint az **AMRI** támogatását, mellyel munkámat segítették.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni **Szüleimnek** és **Testvéremnek** azért az anyagi és lelki támogatásért, amellyel hozzájárultak e dolgozat megszületéséhez. Köszönöm **Ambrus Mónikának** azt a végtelen türelmet és segítséget, amelyet e hosszú és kimerítő folyamat során tanúsított.

## Rövidítések és triviális nevek jegyzéke

AIBN	azo-bisz-izobutironitril
$\Delta$	forralás, reflux, melegítés
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DIAD	diizopropil-azodikarboxilát
DHQ	dihidro-kinin
DHQD	dihidro-kinidin
<i>epi</i> -DDHQT	didehidro-kininből képzett tiokarbamid katalizátor, N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-didehidrokinin-9-il)-tiokarbamid
<i>epi</i> -DHQT	dihidro-kininből képzett tiokarbamid katalizátor, N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)-tiokarbamid
<i>epi</i> -QCyT	kininből és ciklohexil-izotiocianátból képzett tiokarbamid katalizátor, N-ciklohexil-N'-(9-dezoxiepi/kinin-9-il)-tiokarbamid
<i>epi</i> -QDT	kinidinből képzett tiokarbamid katalizátor, N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi/kinidin-9-il)-tiokarbamid
<i>epi</i> -QT	kininből képzett tiokarbamid katalizátor, N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi/kinin-9-il)-tiokarbamid
DKM	diklór-metán
DMF	N,N-dimetilformamid
ee	enantiomerfelesleg = $\frac{[\text{major komponens}] - [\text{minor komponens}]}{[\text{major komponens}] + [\text{minor komponens}]} \times 100$
GC	gázkromatográfia
Gvajacol	2-metoxi-fenol
HPLC	nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia
HMPA	hexametil-foszfor-triamid
Kalkon	benzilidén-acetofenon, 1,3-difenil-prop-2-én-1-on
LDA	lítium-diizopropil-amid
Ms	mezil, metil-szulfonil

<i>p</i> -ABSA	<i>p</i> -acetamido-benzolszulfonil-azid
Pd/C	csontszénre felvitt fém palládium (hidrogénezéshez)
Q	kinin
QD	kinidin
QT	<i>epi</i> -kininből képzett tiokarbamid katalizátor, N-(3",5"-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxikinin-9-il)-tiokarbamid
TEA	trietyl-amin
TFA	trifluor-ecetsav
THF	tetrahidrofurán
VRK	vékonyréteg-kromatográfia



# 1. Bevezetés

A „tökéletes” kémiai reakció (100%-os kitermelés és atomhatékonyság,<sup>1</sup> a környezeti faktor<sup>2</sup> értéke nulla), miközben nem használunk ártalmas oldószereket, védőcsoportokat, melegítést, hűtést, inert körülményeket) minden (szerves) kémiával foglalkozó vegyész álma. Időről-időre újabb és újabb stratégiák jelennek meg a szerves kémiai módszerfejlesztésben, amelyek ezen ideális jelenséget hivatottak elérhető közelségbe hozni. Egy ilyen eszköz, a katalizátorok használata már hosszú időkre tekint vissza, és a katalitikus folyamatok megértése, a katalizátorok tervezése kiemelkedő jelentőségű nemcsak az alap-, hanem az alkalmazott kutatásban is.

Az enantioszelektív katalízis régóta királis fémkomplexek alkalmazását jelentette a szerves szintézisekben, amely kétségtelenül az egyik legelegánsabb mód aszimmetria bevitelére. A fémkomplexekről tudjuk, hogy jó a koordinálóképességük, nagy szerkezeti változatosságot mutatnak, a finomhangolhatóságuk is könnyen megvalósítható. Katalizátorok második nagy csoportját az enzimek alkotják, és jelentős részük nem is tartalmaz aktív centrumában fématomot. A említett két kategória között helyezhető el az 1970-es évek közepétől alkalmazott és a 2000-es évek elején robbanásszerű fejlődésnek indult „organokatalízis”. Itt a felhasznált katalizátorok fémeket nem tartalmaznak, viszont kisméretű szerves molekulák, vagyis egyszerre hordozzák az enzimek és a fémkomplexek tulajdonságait. Az átmeneti állapotot első-, és/vagy másodrendű kötések segítségével „szervezik”, stabilizálják, ezért tekinthetők az enzimek „rokonainak”. Szerkezetük azonban jelentősen egyszerűbb, így mechanizmusuk vizsgálata mind kinetikai, mind elméleti szempontból könnyebb, amely eredmények segítséget nyújthatnak a későbbiekben az enzimreakciók finom mechanizmusának megértéséhez is.

---

<sup>1</sup> Az atomhatékonyság azt mutatja meg, hogy a kiindulási anyagok atomjainak hány százaléka épül be a termékbe.  $\text{Atomhatékonyság} = (\text{céltermék molekulaszáma} / \text{kiindulási anyagok molekulaszáma}) \cdot 100$   
Minél nagyobb ez az érték, zöld szempontból annál jobb egy kémiai reakció.

<sup>2</sup> A környezeti faktorról (E, environmental factor) az 1 kg termékre eső hulladék tömegét adjuk meg. A zöld kémia szempontból ideális eljárás környezeti faktora 0. Nagyon tanulságos ebből a szempontból összevetni a különböző vegyipari ágazatokat. Kiderül, hogy a legrosszabb (legnagyobb) környezeti faktorról a gyógyszeripar rendelkezik (a környezeti faktor akár a 100-at is meghaladhatja: 1 kg gyógyszer előállításához 100 kg hulladék képződésével jár együtt!). Ugyanakkor például az olajfinomítás környezeti faktora meglehetősen jó (kb. 0,1). (Természetesen egy iparág környezetszennyező hatása nemcsak a környezeti faktortól, hanem a termelés volumenétől, nagyságától is függ.)

Napjainkban egyre nagyobb figyelmet kap a környezetvédelem, az ipari kémiai folyamatok előrelátó, környezettudatos tervezése kiemelten fontos [1].<sup>3</sup> Alapvető követelménnyé vált a minél hatékonyabb szintézisek kidolgozása (egyre szelektívebb és „tökéletesebb” katalizátorok kifejlesztésével). Továbbá meghatározó igénnyé vált a vegyipari termékekkel szemben, hogy az előállított anyagok minél nagyobb tisztaságúak legyenek (például ne tartalmazzanak környezetre különösen veszélyes nehézfémeket). Ennek a két kihívásnak tud egyszerre megfelelni az organokatalízis, így e terület fejlődése nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szempontból is fontos.

Ehhez az új kutatási irányhoz csatlakozott kutatócsoportunk, amikor célul tűztük ki cinkona-alapú, bifunkcionális, nemkovalens mechanizmus alapján működő organokatalizátorok előállítását és alkalmazását enantioszelektív Michael-addíciós reakciókban olyan szubsztrátumok felhasználásával, melyek a későbbiekben értékes intermedierek lehetnek.

---

<sup>3</sup> A zöld kémia a kémiai termékek tervezését, termelését és felhasználását irányító 12 elv egységes alkalmazása, melyek eredményeként csökken vagy megszűnik a környezetre veszélyes anyagok előállítása és felhasználása.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Az organokatalízis általános tulajdonságai

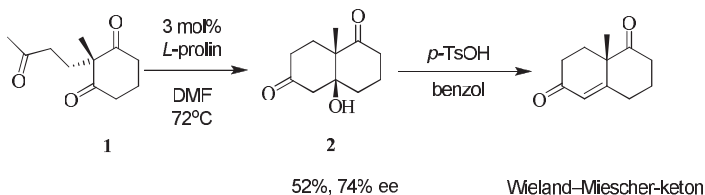
#### 2.1.1. Az enantioszelektív organokatalízis

Organokatalitikusnak nevezünk egy reakciót akkor, ha azt olyan, szubsztöchiometrikus mennyiségű szerves vegyülettel gyorsítjuk, amely nem tartalmaz fématomot.

E meghatározás alapján tehát eldönthetjük, hol húzzuk meg a határt a fémorganikus és a szerves aszimmetrikus katalízis között. Ily módon nem tekintjük organokatalitikus reakciónak azokat a folyamatokat, ahol a királis szerves vegyülethez kapcsolódó Lewis-savas fématom is részt vesz a szubsztrátok aktiválásában és az átmeneti állapot stabilizálásában. Ugyanakkor a fázistranszfer katalizátorok, bár gyakran tartalmaznak fémionokat (pl.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ), mégis organokatalizátoroknak tekintjük őket, mert csak közvetve befolyásolják a katalitikus folyamatok lejárásódását [2, 3]. Az organokatalizátorok jelentős előnye a fémorganikusokkal szemben, hogy sok esetben kisebb a toxicitásuk, valamint legtöbbször nem érzékenyek a levegőre és az oldószer nedvességtartalmára sem. Ez teszi a velük való munkát jelentősen könnyebbé, illetve elősegíti ipari alkalmazásukat. Ez utóbbihoz még az is jelentősen hozzájárul, hogy az enzimatis és bioorganikus katalizátorokkal szemben könnyebben hozzáférhetők, sokkal olcsóbbak, kombinatorikus úton is előállíthatók [2], továbbá igen gyakran nagyobb stabilitásúak (nagyobb szubsztrátkoncentrációnál is jól „üzemelnek”, kevésbé érzékenyek a hőmérsékletre, pH-viszonyokra, stb.).

Meglepő, de valójában már régóta alkalmazzák az organokatalitikus folyamatokat a szerves szintézisekben. Bredig és Fiske már 1912-ben lejegyezte hidrogén-cianid benzaldehidre történő aszimmetrikus addícióját kinin és kinidin jelenlétében. Kimutatták a két cinkona-származék reakciósebesség-növelő hatását, bár az elért enantiomerfelesleg kevesebb mint 10%-os volt [4]. Kiemelkedően fontos eredmény volt az organokatalízis történetében az 1970-es években publikált Hajós–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert-reakció

(1. ábra), amely lehetővé tette a szteroid-szintézisek alapanyagának, a Wieland–Miescherketon enantioszelektív előállítását L-prolin segítségével [5].



1. ábra. A Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert-reakció

E reakció kiemelkedő volta ellenére mintegy 30 éven keresztül az aszimmetrikus organokatalízis nem került a kutatások fő sodrába. Ennek egyrészt az volt az oka, hogy a pontos működési mechanizmus feltárása nélkül nehezebb megítélni, milyen reakciók lejátszódását fogja egy-egy katalizátorjelölt elősegíteni, illetve a már aktívnak bizonyuló rendszerek finomhangolása csak próba-szerencse módszerrel sikerülhet [6], ugyanakkor a szintetikus kémia ekkoriban a fémorganikus katalizátorok „bűvöletében” élt. A 2000-es évek elején MacMillan, List, Barbas munkája irányította a figyelmet erre a régi-új területre, amit jelentős mértékben segített a zöld kémiai szemlélet, mivel megnövekedett az igény a környezettel szemben kíméletes vegyipari eljárásokra. Továbbá ez idő tájt vált elérhetővé egy olyan gyors és egyszerűen használható eszköz, mely jelentősen lerövidítette az enantioszelektivitás mértékének meghatározását: a királis HPLC technika. Innentől kezdve számos katalizátorcsalád előállítása, alkalmazása és működésük megismerése tette a területet önálló diszciplínává az enantioszelektív szintézisek családján belül.

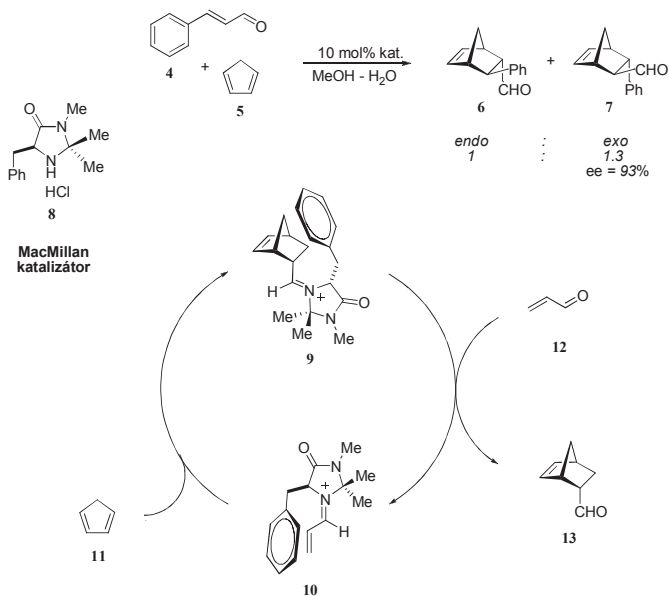
### 2.1.2. Az organokatalizátorok működése

Működésüket tekintve megállapíthatjuk, hogy inkább az enzimkatalízishez, vagy az antitestek segítségével végzett katalitikus folyamatokhoz hasonlítanak, mintsem a fémorganikus reakciókhoz. Erre utalva szokták az organokatalizátorokat mesterséges enzimek vagy mimetikus enzimeknek is nevezni. Ezt a hasonlatot teszi teljesebbé az is, hogy számos folyamatban Michaelis–Menten-kinetika figyelhető meg [2].

Csakúgy mint az enzimés átalakításoknál, az enantioszelektív organokatalitikus reakciókban is jól szervezett átmeneti állapotra van szükség, ennek kialakulása a biológiai rendszerekhez hasonlóan történik. Legfontosabb szerepük a hidrogénkötéseknek és az elektrosztatikus kölcsönhatásoknak van a reakció sztereomechanizmusában. Az így kialakuló merev, három dimenziós katalizátor-szubsztrát-komplex szerkezetek adják az organokatalitikus folyamatok nagyfokú molekulafelismerési és szelektivitási tulajdonságait. Fontos külön megemlíteni a hidrogénkötéseket, hasonlóan, mint az enzimkatalízisnél, jelentős szerepet játszanak a reaktív intermedierek stabilizálásában és a reaktivitás finomhangolásában.

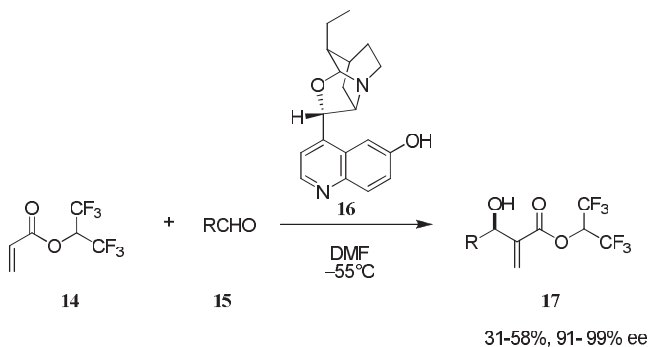
Mechanizmusuk alapján az eddig megismert organokatalitikus folyamatokat két alapján különböző csoportba tudjuk besorolni [4]:

- **Kovalens intermediér képződik a reakció átmeneti állapotában:** a királis katalizátor és a szubsztrát kovalens kötésű intermediert képez, egyúttal a szubsztrát aktiválódik, és a királis információ is átadásra kerül. Jó példa minderre a szekunder-amin által katalizált Michael-addíciók, Diels–Alder-reakciók, aldolreakciók, amin és foszfán katalizált transzacilezési reakciók. E folyamatokban királis énamin, vagy imínium intermedierek képződnek. A szekunder amin-típusú katalizátorok közül a leggyakrabban a prolint és származékait alkalmazzák, és egy korai példa erre a már említett Hajós–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert-reakció, amely tulajdonképpen egy királis énamin intermedieren keresztül lejátszódó katalitikus intramolekuláris aldolreakció. Mára a prolinszármazékok alkalmazási köre jelentősen kibővült. Hatékony katalizátorai az aszimmetrikus intermolekuláris aldolreakcióknak, Mannich-reakcióknak,  $\alpha$ -aminálási reakcióknak, Michael-addícióknak, továbbá sikerrel alkalmazhatók akár [4+2]-típusú cikloaddíciókban is (2. ábra).



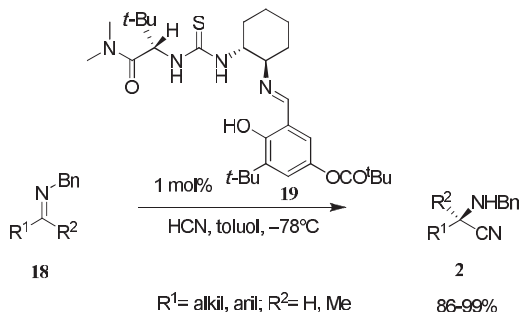
2. ábra. Organokatalitikus Diels–Alder-reakció

- **Másodrendű kölcsönhatások dominálnak a reakció átmeneti állapotában:** elsősorban a hidrogén-kötések, a Coulomb-kölcsönhatások, a van der Waals hatás járul hozzá ahhoz, hogy a reakció átmeneti állapotában kialakuljon a jól definiált háromdimenziós átmeneti állapot, mely a reakció végbemeneteléhez elengedhetetlen. Jó példa erre a karbonil-csoport aktiválása hidrogén-kötések segítségével cikloadíciós reakciókban, továbbá bifunkcionális katalizátorok alkalmazása Michael-addíciókban, dinamikus kinetikus szelválásokban. A Lewis-savas fématomot különböző szerkezeti részletek válthatják ki. Ilyen Lewis-savas csoportok a karbamidok és tiokarbamidok, amidíniumkationok, illetve különböző diolok (TADDOL, BINOL).
- A cinkona alkaloidok és származékaik is ide tartoznak, alkalmazhatók királis bázisként [7] (3. ábra), királis nukleofilként, vagy királis fázistranszfer-katalizátorként.



3. ábra. Organokatalitikus Baylis–Hillman-reakció

Aminosav-származékok szintén alkalmas katalizátorok lehetnek (pl. a polilizin a Julia epoxidációban), vagy a Jacobsen és munkatársai által kifejlesztett királis tiokarbamid-származékok, melyek hidrogén-cianid aszimmetrikus addíciójában használhatók (4. ábra) [8].



4. ábra. Tiokarbamid alapú aszimmetrikus Strecker-reakció

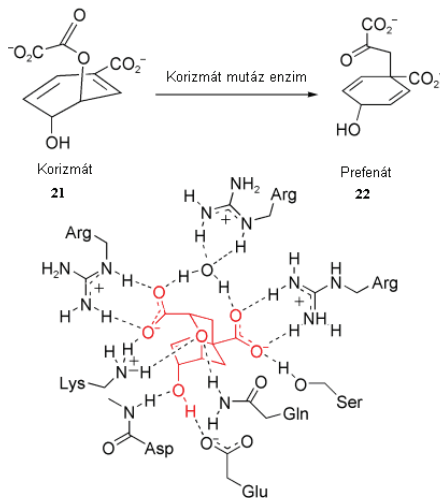
Ezek az önkényesen, a teljesség igénye nélkül kiragadott példák csupán az egyes organokatalizátor-típusok sokféleségét hivatottak érzékeltetni, valamint azt, hogy milyen széles körben használható fel az organokatalízis, mint alapkoncepció.

### 2.1.3. A bifunkcionális organokatalízis megjelenése

Az organokatalízis kezdeti hullámának tekinthető, kovalens intermediert képező szekunder amin katalízis után újabb fejlődési irányként megjelentek a bifunkcionális, kovalens intermediert nem képező, csak másodlagos kölcsönhatásokkal operáló organokatalizátorok. E terület robbanásszerű fejlődésnek indult az utóbbi hat évben, a témában írt közlemények száma megsokszorozódott.

E katalizátorok felépítését az jellemzi, hogy az aktív centrumban egyszerre található Lewis-savas és Lewis-bázisos csoport, melyek nemcsak aktiválják, hanem egyszersmind térben orientálják is a szubsztrátokat [9].

Voltaképpen a természet is a bifunkcionális katalizist alkalmazza: az enzimek aktív helyein több, az enzimatiszus aktivitásért felelős, egymástól eltérő funkciós csoport található. Ezek a szerkezeti részletek játszanak szerepet a szubsztrátok felismerésében, aktiválásában, valamint az átmeneti állapot stabilizálásában. Jó példája ennek a korizmát-mutáz enzim, ahol a [3,3]-szigmatróp átrendeződést a megfelelő helyzetben lévő Lewis-savas karakterű protonált arginin és lizin részletek, valamint a Lewis-bázisos karakterű deprotonált glutaminsav segíti elő (5. ábra) [10].

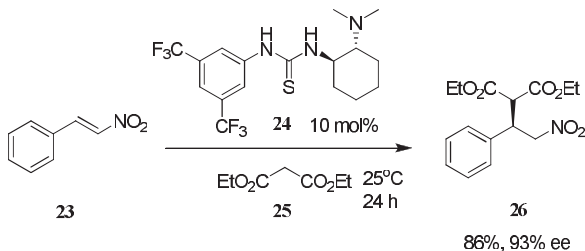


5. ábra. A korizmát-mutáz enzim aktív centruma



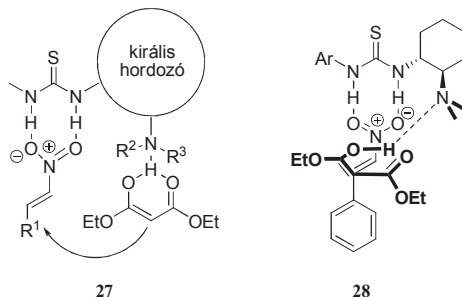
A multifunkcionalításban rejlő lehetőségek felismerése vezetett az enzimszerű működést utánzó katalizátorcsaládok kifejlesztéséhez [8], melynek során nemcsak a funkciós csoportok felépítését kellett figyelembe venni, hanem egymáshoz viszonyított térbeli elrendezésüket is.

Tiokarbamid csoportot, mint Lewis-savas szerkezeti elemet tartalmazó bifunkcionális katalizátort először e terület úttörői, Takemoto és munkatársai fejlesztették ki 2003-ban [11]. Közleményükben leírták egy ciklohexán-diamin alapú katalizátor előállítását, melyet sikerrel alkalmaztak nitroolefinek és malonészterek enantioszelektív Michael-addíciós reakciójában (6. ábra).



6. ábra. Bifunkcionális katalízis Michael-addícióban

Mechanizmus javaslatot is tettek [12], mely a felvázolt kép alapján a Lewis-savas tiokarbamid rész két hidrogénhídon keresztül rögzíti a nitroolefint, míg a Lewis-bázisos tercier amin deprotonálja a malonészter CH-savas metilén-részletét. Így alakul ki a reakció végbemeneteléhez szükséges terner komplex, vagyis ezen kép alapján a katalizátor a reakcióban résztvevő mindkét molekulát aktiválja (7. ábra).



7. ábra. A bifunkcionalitás értelmezése és a Michael-addíció lehetséges átmeneti állapota

2003 óta mind Takemoto, mind további kutatók (Jacobsen) publikációkat közöltek nemcsak a katalizátorfejlesztés területén, hanem az alkalmazási kör kiterjesztését illetően is [10, 13, 14].

## 2.2. Cinkona alkaloidok alkalmazása katalitikus reakciókban

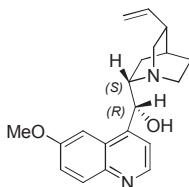
### 2.2.1. A kinin történelmi és tudományos szerepe

A cinkona alkaloidok története egybefonódik az emberiség újkori civilizációjának történetével, valamint a szerves- és gyógyszerkémiával is.

A dél-amerikai Andok keleti lejtőin élő kínafa kérgének antimaláriás hatása már évszázadok óta ismert volt, amikor 1820-ban a francia Pelletier és Caventou sikeresen izolálta a kinint, amelynek gyógyászati és élelmiszeripari<sup>4</sup> felhasználása (700 000 t/év) mind a mai napig jelentős.



<sup>4</sup> A kinint izonyagként is felhasználják tonikokban és vermuthokban. A legenda szerint a maláriaellenes kinint keserű íze miatt kezdték a brit gyarmatosítók ginnel keverni és így alakult ki a gintonik koktéll, amely a világ számos részén elterjedt.



29

8. ábra. A Rubiaceae családba tartozó *Cinchona Pubescens* és *Cinchona Succirubra* fajok, illetve a kininmolekula szerkezete

Elmondható, hogy a kinin fontos stratégiai szerepet játszott a történelemben, s nagymértékben segítette elő az európai hatalmak gyarmatosítását. A kinin azon kevés, természetes eredetű molekula közé tartozik, amely közvetett és közvetlen módon jelentős hatást gyakorolt civilizációnkra, formálta a fejlődés útjait és mind a mai napig inspirálja a kutatókat.

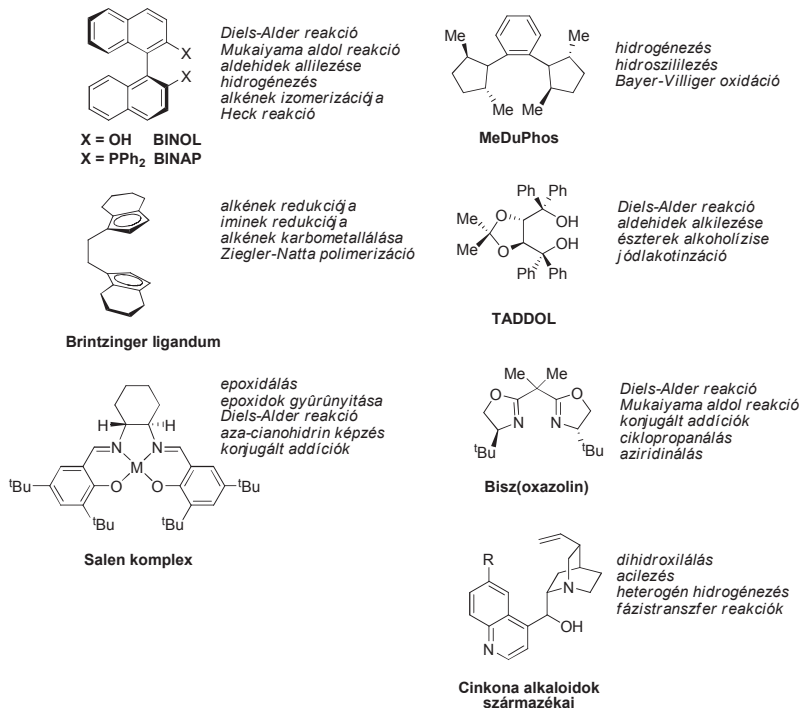
A szerves kémiai irodalomban jól dokumentált a kinin szerkezetmeghatározása, totálszintézisei és kémiai tulajdonságainak vizsgálata [15].

A cinkona család tagjainak első kémiai felhasználása királis bázisként történt, és érdemes megemlíteni, hogy Pasteur első resolválását is kininszármazék segítségével végezte az 1850-es években. Királis katalizátorokként történő első alkalmazásuk a már korábban hidrogén-cianid benzaldehidre történő aszimmetrikus addíciója kapcsán említett Bredig és Fiske nevéhez fűződik (1912) [4]. Később Pracejus (1967) [16] és Wynberg (1981) [17] közleményeiben szerepel. Az azóta eltelt időben a cinkona alkaloidok fényes karriert futottak be az aszimmetrikus szintézisek területén mint hatékony királis bázis katalizátorok, ligandumok, fázistranszfer katalizátorok, ellenionképzők, kromatográfiás adalékok, NMR-shiftreagensek, vagy királis felületmódosítók [18, 18a].

### 2.2.2. A cinkona alkaloidok szerkezeti sajátosságai

Fontos megemlíteni, hogy a kinin és származékai is az úgynevezett „privilegizált szerkezetek” közé tartozik [19]. E csoportba tartozó katalizátorok közös tulajdonsága, hogy nemcsak egyféle reakciótípust képesek jó enantioszelektivitással elősegíteni, hanem többféle folyamatban is sikerrel alkalmazhatók, még akkor is, ha e folyamatok eltérő

reakciómechanizmust követnek (9. ábra). Kevés fontos kivételtől eltekintve ez a jelenség nem érvényes az enzimek esetében. Az elnevezés egyébként a gyógyszerkémiából származik, ahol megfigyelhető, hogy egy-egy aktívnak bizonyuló szerkezet gyakran többféle biológiai „target”-re is hatással lehet.

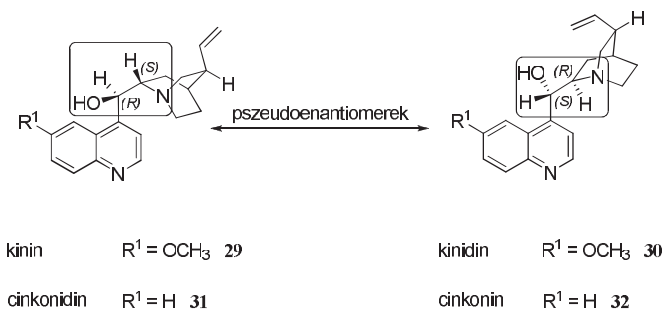


9. ábra. Privilegizált ligandumok és szerkezetek, valamint az általuk katalizált reakciók

A cinkona alkaloidokat stabilitásuk, könnyű visszanyerhetőségük, illetve sokféle módosítási lehetőséget rejtő szerkezetük teszi gyakran alkalmazott aszimmetrikus katalizátorrá. Fontos tulajdonságuk még, hogy „pszeudoenantiomerjük” is rendelkezésre áll, és hogy viszonylag olcsók, könnyen hozzáférhetők, könnyen átalakíthatók [18].

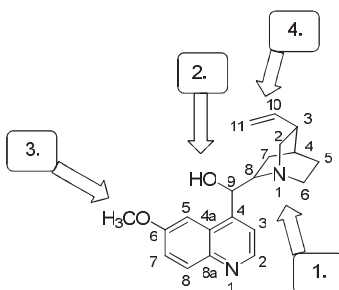
Szerkezetüket megvizsgálva megállapítható, hogy a katalitikus aktivitásért az N-C(8)-C(9)-O  $\alpha$ -aminoalkohol részlet felelős, és a konfigurációt tekintve a kinin a kinidinnel, az egyetlen metoxi csoportban különböző cinkonin pedig a cinkonidinnel

pszeudoenantiomer párt alkot (vagyis a katalitikus centrumban található királis szénatomok konfigurációja ellentétes, a további királis pontok konfigurációja pedig azonos). Ennek jelentősége óriási, hiszen enantioszelektív alkalmazások során a másik pszeudoenantiomer katalizátor alkalmazásával az ellentétes konfigurációjú termék is előállítható (pl. enzimeknél ez a lehetőség ritkábban adott).



10. ábra. Cinkona alkaloidok sztereokémiai viszonyai

A cinkona alkaloidok szerkezetüknél fogva könnyedén funkcionálizálhatók. Ily módon az alapváz módosítható, ami hatékony eszköz a katalitikus aktivitás befolyásolásában, illetve finomhangolásában. Az alábbi ábra áttekintést nyújt a négy főbb változtatható szerkezeti részletről.



11. ábra. Cinkona alkaloidok funkcionálizálási lehetőségei

1. A molekula kinuklidin részének tercier nitrogén atomja könnyen kvaternerezhető, így királis fázistranszfer katalizátorokhoz jutunk.

2. A 9-es pozícióban levő hidroxilcsoporton számos származékkészítési, illetve szubsztitúciós lépés elvégezhető megfelelő aktiválás után nukleofil szubsztitúcióban, melynek eredményeképpen egyrészt jelentősen megváltoznak a molekula konformációs viszonyai, másrészt új funkciós csoportok vihetők be ezen a ponton.

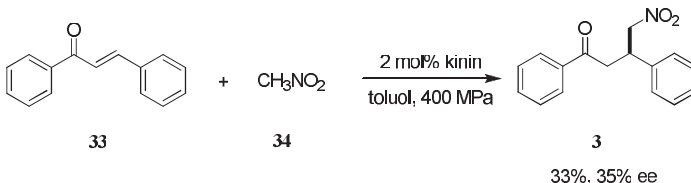
3. A metoxicsoport hasítható a kinolin gyűrű 6' helyzetében, így ez a hidroxilcsoport is átalakítható, itt további funkcionalitás vihető be a molekulába.

4. Az alkenilcsoportot szemlélve szinte kínálkozik a lehetőség e részlet átalakítására. Meglepő, és kevésbé ismert tény, hogy ez úton jelentősen megváltoztatható a molekula katalitikus reakciókban mutatkozó aktivitása, ugyanis e csoport funkcionizálásával a kinuklidin nitrogénjének bázisos karaktere jelentősen megváltozik [20, 21]. Továbbá itt oldható meg az immobilizálás kérdése, mely nagyban megkönnyítheti a katalizátor visszanyerését, eltávolítását.

### 2.2.3. Cinkona alkaloidok katalitikus alkalmazási területei

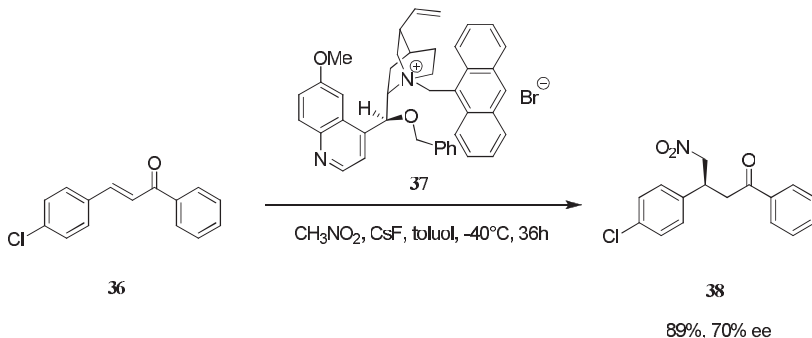
A következőkben néhány önkényesen kiragadott példán szeretném szemléltetni a cinkona alkaloidok és származékaik felhasználását.

Nitrometán (**34**) aszimmetrikus addíciója elősegíthető kinin alkalmazásával. Itt a királis környezetben levő kinuklidin nitrogénjének bázicitását használják ki. Azonban a szükséges nyomás olyan nagy, hogy a folyamat gyakorlati jelentősége csekély [22]. Fontos kiemelnünk, hogy a kinuklidin nitrogén bázicitása három nagyságrenddel nagyobb, mint a kinolin aromás nitrogénjének bázicitása, így ez utóbbi szerepe elhanyagolható a katalitikus folyamat során [18].



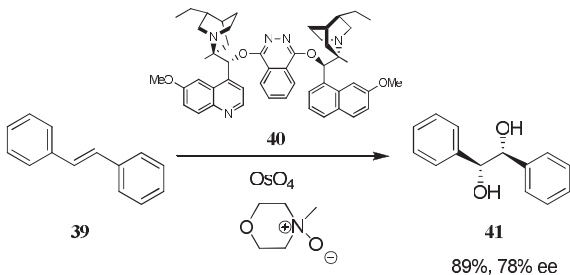
12. ábra. Kininnel katalizált konjugált addíció körülményei

A kinuklidin nitrogénjének kvaternerezésével állíthatók elő szerves fázisban is jól oldódó királis fázistranszfer katalizátorok, melyeknek számos felhasználási lehetősége ismert, mint például  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek epoxidálásában, Michael-addíciókban (13. ábra) [23] vagy karbonilvegyületek  $\alpha$ -alkilezésénél. Ez esetekben a királis indukció kialakulásában jelentős szerepe van a katalizátor (**37**) 9-es pozíciójában levő éteres oxigén hidrogénhíd képzésének, illetve a sík alkatú,  $\pi$ -elektron-donor kinolin gyűrűnek.



13. ábra. A Corey-féle cinkona alkaloid-származék katalizálta Michael-addíció

Szintén kiemelkedő jelentőségű a Sharpless-féle dihidroxilálási reakció, melynek során fémorganikus reakcióban a cinkonaszármazék (**40**) az ozmium(VIII) ligandumaként vesz részt a sztilbén (**39**) királis diollá (**41**) alakításának aszimmetrikus folyamatában (14. ábra) [24].

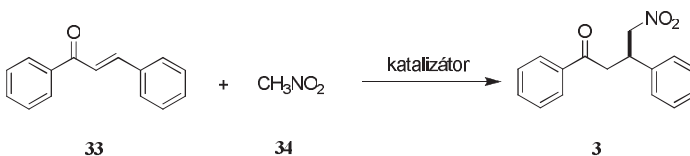


14. ábra. Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálási reakció

### 3. Célkitűzéseink

Irodalmi ismereteink alapján célul tűztük ki egy nitrometán és kalkonok között végbemenő aszimmetrikus Michael-addíció lejártszódását segítő hatékony organokatalizátor kifejlesztését, mely a korábban említett hátrányokkal nem rendelkezik.

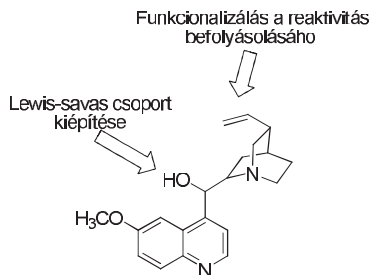
Választásunk azért e reakcióra esett, mert a kinin, bár szélsőséges körülmények között és szerény enantioszelektivitással (35% ee), de módosítatlan formában is képes ezt a konjugált addíciót katalizálni. Mi is e természetes királis anyagot kívántuk felhasználni, mivel ennek az alkaloidcsaládnak fontos tulajdonsága katalitikus szempontból, hogy a kinin és a kinidin pszudoenantiomer párt alkot, így akár az addíciós termék mindkét enantiomer formájához eljuthatunk.



15. ábra. A katalitikus aktivitás tanulmányozására használt modellreakció

Szempon volt továbbá számunkra, hogy a kinin 9-hidroxicsoportját úgy módosítsuk, hogy egy fokozottan Lewis-savas csoportot alakítsunk ki, ettől azt várva, hogy megnövekszik a katalitikus aktivitás és a molekula bifunkcionális jellege. Ily módon az irodalomban közölt 400 MPa nyomás [22] helyett a folyamat akár légköri nyomáson is végbemehet. Az elérhető enantioszelektivitás mértékét is növelni kívántuk, valamint kíváncsiak voltunk a katalitikus centrumtól távol eső molekularészek funkcionálizálásának a reaktivásra gyakorolt hatására (16. ábra) [25].





16. ábra. A kinin funkcionálizálása a katalizátorok előállításához

Célunk volt továbbá az alkalmazható szubsztrátok körének bővítése, hogy értékes, könnyen továbbalakítható intermediereket nyerhessünk. Szerettük volna egy konkrét célvegyület előállításához is felhasználni az elért eredményeket, amivel a gyakorlati felhasználhatóságot tudjuk szemléltetni [26].

### 3.1. Nitro-alkánok enantioszelektív Michael-addíciója transz-kalkonokra a szerves kémiai irodalomban

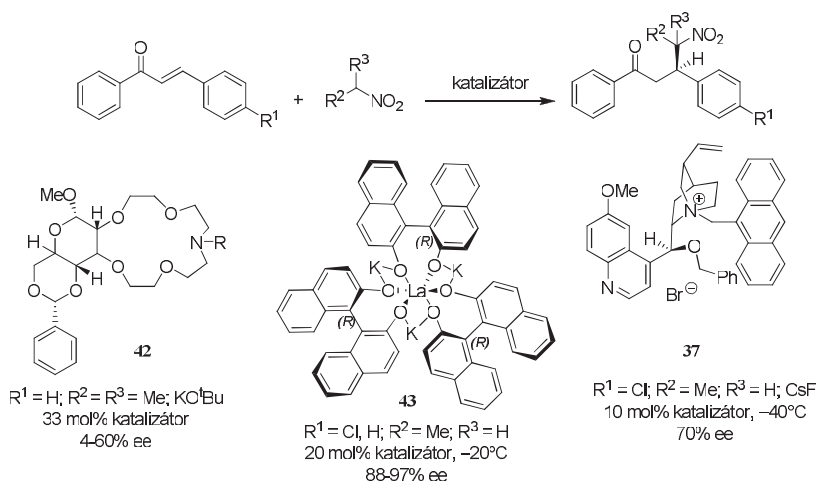
A továbbiakban nézzük meg, hogy ezidáig milyen eredményeket közöltek a kémiai irodalomban nitro-alkánok és kalkonok közötti enantioszelektív Michael-addíciók reakciókkal kapcsolatban, és hogy mi is e reakció jelentősége.

A szén-szén kötés kialakítása a szerves kémia egyik alapkérdése, melynek egyik módja a stabilizált karbanionok konjugált addíciója  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületekre. Hasznos szintetikus intermedierekhez és változatos szerkezetekhez vezet a nitroalkánok és énonok között lejátszódó Michael-addíció, érthető tehát, hogy az utóbbi időben a figyelem ezen addíciós reakció katalitikus, aszimmetrikus körülmények közötti megvalósítása felé irányult [27].

A korábbi eljárások problémája, hogy viszonylag szűk volt az alkalmazható szubsztrátok köre, valamint hogy az elérhető enantioszelektivitás mértéke csak ritkán volt megfelelő. Továbbá az ismert katalizátorok vagy drága fémeket (rubídium, lantan) tartalmazó Lewis-savak, vagy fázistranszfer katalizátorok, amelyek esetén még bázis

hozzáadása is szükséges (cézium-fluorid, kálium-*tert*-butilát), melyek azonban a keletkező melléktermékek mennyiségét növelik. Ennek eredményképpen ezek a reakciók inkább az ekvivalens mennyiségű reagenseket igénylő folyamatokhoz hasonlítanak, mintsem katalitikus reakciókhoz.

Mindezt jól példázzák a szakirodalomban korábban publikált leghatékonyabb eljárások.  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek és nitroalkánok között [28] lejátszódó Michael-addícióban Shibasaki és munkatársai alkalmaztak mintegy 20 mol%-nyi **43** lantántartalmú bifunkcionális katalizátort  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on (17. ábra) [9], ahol jó enantioszelektivitás értékeket mértek.



17. ábra. Nitroalkánok és kalkon közötti aszimmetrikus Michael-addíciók katalizátorai

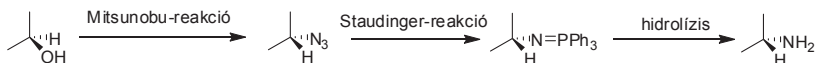
Az első hatékony organokatalizátor megalkotása ezen a területen Bakó és Tőke nevéhez fűződik, ők a **42** szénhidrát koronaéter származékát alkalmazták [29]. Csakúgy, mint a Corey és Zhang [23] által megalkotott **37** fázistranszfer katalizátor esetében, további hozzáadott bázist igényelt a reakció (17. ábra).

## 4. Eredményeink

### 4.1. A katalizátorok előállítása

Munkánkat a kinin 9-es pozíciójú hidroxilcsoportjának módosításával kezdtük. Az volt a célunk, hogy a 9-hidroxilcsoport helyén egy fokozottan Lewis-savas csoportot építsünk ki, amivel megnöveljük a katalitikus aktivitást és a molekula bifunkcionális jellegét. Irodalmi ismereteink alapján választásunk a szubsztituált tiokarbamid csoportra esett, melynek Lewis-savas tulajdonsága, dupla hidrogénhidas kölcsönhatásra képes felépítése, proton akceptor molekulákkal együttes kristályképződési hajlama, erős komplexképző tulajdonsága is jól dokumentált [30].

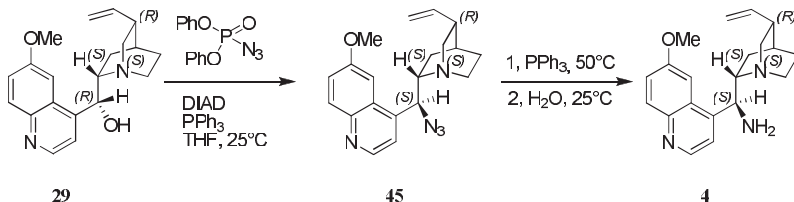
E tiokarbamid részlet kialakítására kézenfekvőnek tűnt a megfelelő amin és a kereskedelmi forgalomban kapható 3,5-bisz(trifluormetil)fenil-izotiocianát reakciójának alkalmazása. Így hát célunk először az optikailag tiszta amino-cinkona alkaloidok előállítása volt. Ezek a vegyületek (a kinin és a kinidin származékai) már ismertek voltak a kémiai irodalomban, sikerrel alkalmazták a Mitsunobu-reakciót előállításukra, mely eredményét tekintve tisztán  $S_N2$ -típusú nukleofil szubsztitúció, így a kívánt optikai tisztaság elérése garantált, azonban a bekövetkező inverzió miatt a 9-es pozícióban *epi*-termékhez jutunk. A közlemény szerint azidsavat alkalmaztak nukleofilként, majd a képződött azidot izolálás nélkül Staudinger-reakcióban alakították át aminná [31, 32, 33].



18. ábra. Amin előállítása alkoholból Mitsunobu-reakcióban

El kívántuk kerülni a robbanásveszélyes és mérgező azidsav használatát, ezért helyette a difenil-foszforazidátra [35] esett választásunk, mely nagyon jól kezelhető azidáló reagens benzil-helyzetű alkoholok átalakítására [34]. Ennek megfelelően *epi*kinin-amin előállításához az eredeti eljárást módosítottuk oly módon, hogy a kinin THF-es oldatához trifenil-foszfánt, majd diizopropil-azodikarboxilátot (DIAD) adagoltunk 0°C-on (Mitsunobu

körülmények) végül difenil-foszforazidát THF-es oldatát csepegtettük be azonos hőmérsékleten (19. ábra).



19. ábra. 9-amino-(9-dezoxi)-epikin előállítása

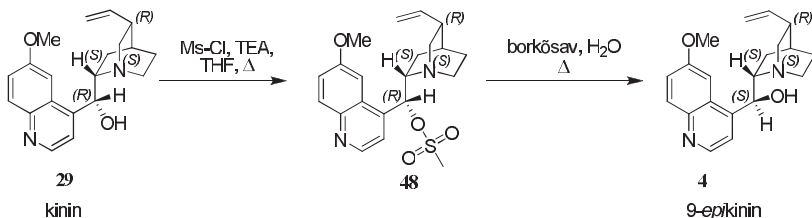
A szubsztitúciós reakció lejártszódása után az oldatot felmelegítettük 50°C-ra és további trifenil-foszfán hozzáadásával bontottuk el a **45** azidot. Ekkor intenzív nitrogénfejlődés volt megfigyelhető, amelynek befejeződése után a szobahőmérsékletre hűlt oldathoz vizet adtunk. A víz segítségével bontottuk meg a képződött foszfor-nitrogén kötést, ezáltal képződött a kívánt **46** epiamin. A Mitsunobu-reakciók feldolgozásánál mindig problémát jelent a trifenilfoszfánból keletkező trifenil-foszfán-oxid, illetve a diizopropil-azodikarboxilátból keletkező diizopropil-hidrazindikarboxilát eltávolítása. Esetünkben ez az elválasztástechnikai probléma a képződő termék bázisos karaktere miatt könnyen kiküszöbölhető. A feldolgozás során először 10%-os vizes sósav-diklórmetános extrakcióval a szennyezőket a szerves fázisba, míg a terméket hidroklorid só formájában a vizes fázisba vittük. A vizes fázist tömény ammóniaoldattal átlúgosítva, és újabb diklórmetános extrakcióval már a szerves fázisba vittük át termékünket. Az így kapott nyerstermék gyakorlatilag olyan tisztaságú, hogy további reakciókba vihető, de amennyiben szükséges, oszlopkromatográfiásan tisztítható.

Miután a difenil-foszforazidát segítségével sikerült egy megbízható, könnyen mérete növelhető Mitsunobu-eljárást kidolgozni a megfelelő epiamin előállítására, módszerünket további cinkona alkaloidokra, illetve azok származékaira is kiterjesztettük. A megfelelő kiindulási anyagok kiválasztásához számos szempontot mérlegettünk, mivel a célunk a szerkezet-katalitikus aktivitás összefüggés vizsgálata volt. Mivel kiindulási pontnak a kinint választottuk, ezért célszerűnek tűnt annak tanulmányozása is, hogy a pszeudoenantiomerből, vagyis a kinidinből (**30**) származtatható katalizátor valóban az ellentétes konfigurációjú Michael-adduktot szolgáltatja-e a későbbiekben. Ezért előállítottuk a kinidinből képezhető 9-epikinidinamint (**47**) is (20. ábra).



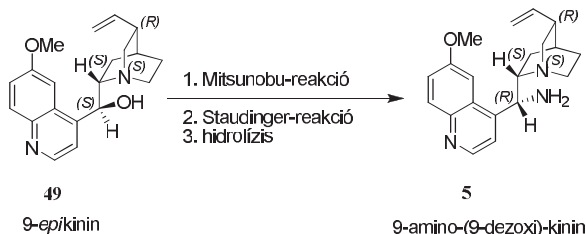
20. ábra. 9-amino-(9-dezoxi)-epikinidin előállítása

Az irodalomból ismeretes, hogy a természetes konfigurációjú cinkona alkaloidok katalitikusan sokkal aktívabbak és szelektívebbek, mint a 9-*episzármazékuk* [17, 18, 36, 37], ezért tanulmányozni kívántuk a 9-es pozícióban epimer aminokból előállított katalizátorok, valamint a természetes konfigurációval rendelkező katalizátorok aktivitása közötti különbséget. Mivel kiniből kiindulva 9-amino-(9-dezoxi)-epikinin (46) képződik a Mitsunobu-reakció körülményei között, ezért a 9-amino-(9-dezoxi)-kinint (50) 9-epikininből (49) tudtuk előállítani, melyet két lépésben, kinin *O*-mezilezésével, majd tisztán inverzióval járó nukleofil szubsztitúcióval nyertünk (21. ábra) [38].



21. ábra. 9-epikinin előállítása két lépésben inverzióval

Kezünkben a 9-epikininnel (49), a 9-amino-(9-dezoxi)-kinin (50) előállítása a korábban bemutatott módon kíséreltük meg (22. ábra). A módszer hatékonysága ebben az esetben is jónak bizonyult, mivel a korábban tapasztalt termeléssel jutottunk a kívánt természetes konfigurációjú 50 aminhoz.

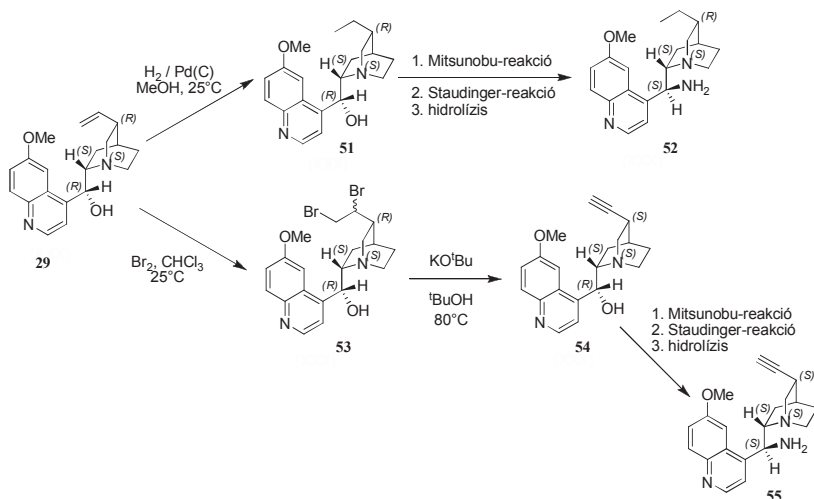


22. ábra. 9-amino-(9-dezoxi)-kinin előállítása

A cinkona alkaloidok katalitikus aktivitását jelentős mértékben befolyásolja a kinuklidin részlet nitrogénje, illetve annak bázicitása. A szakirodalomban ismert továbbá az is, hogy a bázicitás mértéke befolyásolható [20, 21, 39], amennyiben az eredeti alkaloid 10,11-olefinkötését funkcionálizáljuk. Érdemesnek tűnt tehát összehasonlítani a kinin (**29**), 10,11-dihidrokinin (**51**) és 10,11-didehidrokinin (**54**) alapú katalizátorok aktivitását is. E célból a megfelelő telített, illetve acetilénkötést tartalmazó aminokat kellett előállítani.

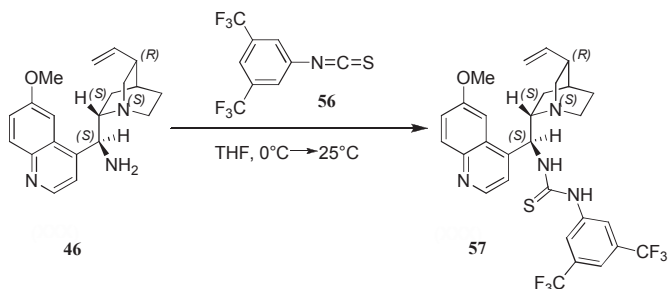
A 10,11-dihidrokinint (**51**) a kinin (**29**) katalitikus redukciójával állítottuk elő (23. ábra). A kinint metanolban oldottuk, majd palládium-csontszén katalizátor jelenlétében atmoszférikus nyomáson hidrogénnel redukáltuk. A képződött terméket azután Mitsunobu-eljáráson keresztül a megfelelő **52** aminná alakítottuk.

Az acetilénkötést tartalmazó 10,11-didehidrokinint (**51**) az irodalomban megtalálható eljárás alapján két lépésben állítottuk elő. Először a kettős kötésre elemi brómot addicionáltattunk szobahőmérsékleten (**53**), majd a brómozott termékből kálium-*tert*-butilát segítségével, *tert*-butanolos közegben magasabb hőmérsékleten két hidrogénbromidot elimináltattunk képezve a megfelelő **54** kinin származékot [20, 40]. Ebből végül Mitsunobu-reakcióval kialakítottuk a megfelelő **55** *epi*amin származékot (23. ábra).



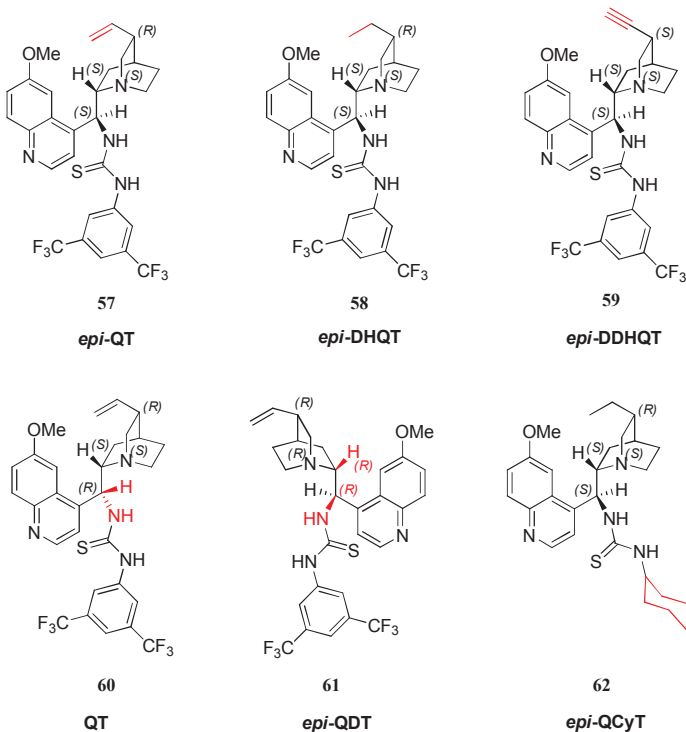
23. ábra. A 10,11-pozícióban módosított kinin-származékok előállítása

Miután számos 9-amino-(9-dezoxi)-cinkonaszármazékot sikerült előállítanunk, a következő lépésben izotiocianáttal történő kondenzációs reakcióval kaptuk meg a tiokarbamid szerkezeti egységet tartalmazó vegyületeket. Kiemelt példaként álljon itt az alábbi reakció, amelyben 9-amino-(9-dezoxi)-*epikin*in (**46**) THF-es oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on adagoltuk a 3,5-bisz(trifluormetil)-fenil-izotiocianátot (**56**), majd hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni [11] (24. ábra). A reakció lejártságáról vékonyréteg-kromatográfiásan győződhetünk meg, és a **57** nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (24. ábra).



24. ábra. A tiokarbamid alapú katalizátorok előállítása

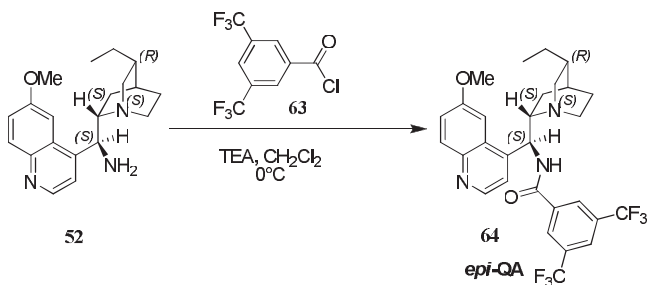
A fentebb említett eljárással analóg módon állítottuk elő a további **57-62** katalizátorjelölteket (25. ábra):



25. ábra. Az előállított tiokarbamid-alapú katalizátorok

A tiokarbamid organokatalizátorok fokozott aktivitásáért a kétfogú hidrogénhíd kialakulását teszik felelőssé, aminek szerepét azzal is lehetne bizonyítani, ha csak az egyszeres hidrogénhíd kötés kialakítására képes amidszármazék katalitikus aktivitását is megvizsgáljuk. E célból 9-amino-(9-dezoxi)-*epi*-10,11-dihidrokinint reagáltattunk vízmentes diklórmetánban trietil-amin (TEA) jelenlétében 3,5-bis(trifluorometil)-benzoi-  
kloriddal (26. ábra).

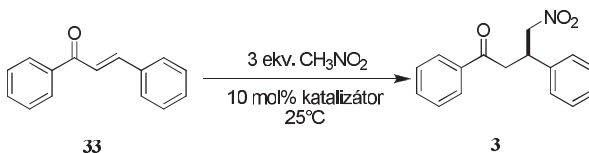




26. ábra. Az amid alapú katalizátor előállítása

## 4.2. Az előállított katalizátorok aktivitásának vizsgálata

A fentebb előállított katalizátorjelöltektől tehát azt vártuk, hogy nitroalkánok és énonok között lejátszódó aszimmetrikus Michael-addíciót elősegítse, lehetőleg enyhe körülmények között. Azért, hogy az általunk képzett katalizátorok hatékonyságát össze tudjuk hasonlítani az irodalomban ismert katalizátorokkal, modellreakciónak a nitrometán és a *transz*-kalkon (1,3-difenil-*E*-prop-2-én-1-on) (**33**) között lejátszódó konjugált addíciót választottuk (27. ábra).

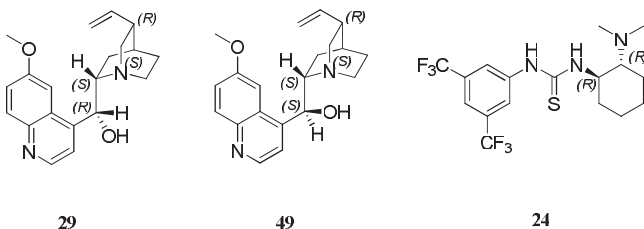


27. ábra. Aszimmetrikus 1,4-addíció nitrometán és *transz*-kalkon között

A reakciókat toluolban, szobahőmérsékleten, 10 mol% katalizátor és 3 ekvivalens nitrometán jelenlétében végeztük el. A termelékeket oszlopkromatográfiás tisztítás után, illetve a nyertermék gázkromatográfiás vizsgálatával állapítottuk meg. (Több esetben elvégeztük mindkettő módszerrel a konverzió meghatározását. Az eredmények

gyakorlatilag megegyeztek.) Az enantiomerfelesleget királis HPLC mérésekből számítottuk, királis megosztófázisként Chiracel AD oszlopot használtunk.

Az összehasonlítás szempontjából továbbá érdekesnek tűnt más bifunkcionális organokatalizátorok tesztelése is ugyanazon kísérleti körülmények között. E vizsgálatok során összehasonlítottuk a kevésbé Lewis-savas kinint (**29**), illetve annak 9-epimerjét (**49**, *epikin*in), valamint az irodalomban elsőként megjelent bifunkcionális tiokarbamid katalizátort (**24**), amit Takemoto és munkatársai vezettek be (28. ábra) [11].



28. ábra. Az összehasonlításhoz használt további katalizátorok

Ezen kísérletek számos meglepő eredményt hoztak (1. táblázat). A kinin (**29**) a várt módon nagyon kis aktivitású katalizátornak mutatkozott (4%-os termelés), míg az *epikin*in (**49**) egyáltalán nem mutatott katalitikus aktivitást a vizsgálatok időtartama alatt (1. táblázat: 1., 2. sor). Nagy örömmünkre szolgált, hogy a tiokarbamid részlet beépítése jelentősen megnövelte a katalizátor aktivitását, így például az **57** *epi*tiokarbamid katalizátor, illetve annak pszeudoenantiomerje (**61**) figyelemre méltó eredményt adott nem csupán a konverzió, de az enantioselektivitás terén is (1. táblázat: 3., 6. sor).

Sorszám	Katalizátor	<i>t</i> (h)	Termelés %	ee %
1	kinin <b>29</b>	99	4	42 ( <i>S</i> )
2	<i>epikin</i> in <b>49</b>	99	0	-
3	<i>epi</i> -QT <b>57</b>	99	71	95 ( <i>R</i> )
4	<i>epi</i> -DHQT <b>58</b>	99	93	96 ( <i>R</i> )
5	QT <b>60</b>	99	0	-
6	<i>epi</i> -QDT <b>61</b>	99	59	86 ( <i>S</i> )
7	<i>epi</i> -DDHQT <b>59</b>	99	5	93 ( <i>R</i> )
8	Takemoto-kat. <b>24</b>	99	44	91 ( <i>S</i> )
9	<i>epi</i> -QA <b>64</b>	99	1	-
10	<i>epi</i> -QC <sub>y</sub> T <b>62</b>	99	34	89 ( <i>R</i> )

1. táblázat. Az előállított katalizátorok vizsgálata aszimmetrikus Michael-addícióban

Meglepetésünkre azonban a természetes konfigurációjú **60** tiokarbamid organokatalizátor nem mutatott semmiféle katalitikus aktivitást (1. táblázat: 5. sor). Ezen eredmény felhívja arra a figyelmet, hogy csupán a fokozottan Lewis-savas részlet beépítése a cinkona alkaloidokba nem elégséges, hanem egy megfelelő katalitikus „zseb” kialakulása is szükséges az aktivitást eléréséhez.

A fenti kísérletek továbbá jól illusztrálták, hogy a kinuklidin részlet bázicitása, illetve a katalizátor aktivitása milyen hatékonyan befolyásolható 3-as helyzetű csoport telítetlenségi fokával. Az *epi*-QT (**57**) katalizátor aktivitása jelentősen megnőtt, amennyiben az olefinkötést telítettük (**58**) (1. táblázat: 4. sor). Ezzel szemben ha az olefinkötést acetilénkötéssé (**59**) alakítottuk, akkor a termelés jelentősen lecsökkent (1. táblázat: 7. sor). Fontos azonban kiemelni, habár a konverzió jelentősen csökkent a telítetlenség növekedésével, az enantioszelektivitást gyakorlatilag nem befolyásolta a 3-as helyzetű szubsztituens milyensége. Mindebből azt a következtetést vontuk le, hogy ez utóbbi módosítások nem befolyásolták az átmeneti állapot térszerkezetét, viszont hatással vannak az aktivitás mértékére.

Amennyiben a tiokarbamid helyett amid részlet található hidrogénhíd donorként (**64**), a katalitikus aktivitás szinte megszűnt (1. táblázat: 9. sor). Hasonló módon a konverzió rovására ment a bisz-trifluormetil-fenil csoport cseréje ciklohexil csoportra (**62**), azonban az enantioszelektivitás mértéke magas maradt (1. táblázat: 10. sor). Végül, összehasonlításképpen megvizsgáltuk az irodalomban elsőként közölt, Takemoto-féle bifunkcionális organokatalizátort a nitrometán és kalkon között lejátszódó addíciós reakcióban. Az eredmények tükrében megállapítható, hogy a Takemoto-katalizátor (**24**) is képes volt a reakciót elősegíteni, habár mind a reaktivitás, mind az enantioszelektivitás alacsonyabbnak bizonyult (1. táblázat: 8. sor). Összefoglalva, a fenti eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az általunk használt modellreakcióban a legnagyobb konverziót és a legjobb enantioszelektivitást az *epi*-DHQT katalizátorral (**58**) lehet elérni.

A leghatékonyabb **58** katalizátor kiválasztása után a katalitikus folyamat az oldószerhatását, hőmérsékletfüggését, illetve a katalizátor mennyiségétől való függését is megvizsgáltuk (2. táblázat). Ezen kísérleti eredmények azt mutatták, hogy a különböző polaritású oldószerek a konverziót jelentősen befolyásolják, de az enantioszelektivitást csak kisebb mértékben változtatják meg. E szempontból kivételnek tekinthető a metanol, amely feltehetőleg befolyásolja az átmeneti állapot stabilizálásában meghatározó szerepet betöltő hidrogénhídrendszert, amely végül az enantioszelektivitás csökkenéséhez vezet (2. táblázat: 1., 2., 3., 4. sor).

Sorszám	Oldószer	<i>T</i> (°C)	<i>epi</i> -DHQT kat. (mol %)	<i>t</i> (h)	Termelés %	ee %
1	Toluol	25	10	110	94	96
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	10	110	84	93
3	THF	25	10	110	38	95
4	MeOH	25	10	110	31	67
5	CH <sub>3</sub> CN	25	10	110	35	90
6	Piridin	25	10	110	41	89
7	Kinolin	25	10	110	77	93
8	-	25	10	48	95	94
9	-	50	5	19	97	91
10	-	50	3	27	95	91
11	-	50	2	45	94	92
12	-	50	1	91	94	93
13	-	50	0,5	171	82	94
14	-	75	5	10	94	90
15	-	100	5	5	68	85

2. táblázat. A konjugált addíciós reakció körülményeinek vizsgálata *epi*-DHQT (58) katalizátor alkalmazása mellett

Az alkalmazott oldószer polaritása jelentős hatással van az addíció sebességére; a Michael-reakció általában gyorsabb kevésbé poláris közegben. Nem könnyű feladat azonban pontosan felmérni a közeg reakcióra gyakorolt hatását; számos esetben egymásnak ellentmondó eredmények tapasztalhatók, aminek oka lehet az oldószermolekulák specifikus és nem specifikus kötődése a katalitikus zsebhez, illetve általuk a katalizátormolekulákon előidézett konformációs egyensúlyok megváltozása. Ezen tényezők egymástól függetlenül is hozzájárulhatnak a katalitikus folyamat gátlásához. A bázisos (tehát a katalitikus zsebhez valamilyen szinten kötődő), de kevésbé poláros oldószerek (piridin, kinolin) kevésbé lassították a reakciót (2. táblázat: 6., 7. sor), mint a sokkal polárisabb, de kevésbé bázisos acetonitril (1. táblázat: 5. sor). Ezek a tapasztalatok rávilágítanak a közeg megválasztásának nehézségére, bár egy kivétel itt is akad: a kevésbé bázisos, de apolárisabb jellegű tetrahidrofurán (talán mert két magános elektronpárja segítségével elfoglalja a katalizátor kötőhelyét) is hasonlóan csökkent reakciósebességet idézett elő.

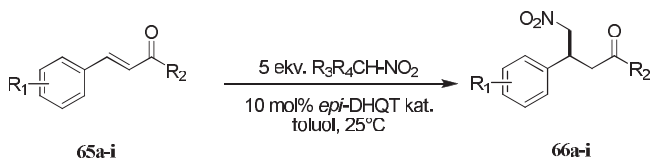
Mivel a reakciópartner nitrometán folyadék, ezért kézenfekvőnek tűnt a reakciókörülmények további egyszerűsítése. Tiszta nitrometános közegben elvégezve a reakciót, a reakcióidő jelentős csökkenése volt tapasztalható (2. táblázat: 8. sor). Fontos eredmény továbbá, hogy még 0,5 mol% katalizátor alkalmazása mellett is jelentős konverzió érhető el (2. táblázat: 13. sor). A katalitikus folyamat hőmérsékletfüggésének

vizsgálata azt mutatta, hogy a hőmérséklet növelésével a reakció sebessége a várt módon megnőtt, és ezzel párhuzamosan, egészen lenyűgöző módon, a mért enantioszelektivitás alig változott (2. táblázat: 8., 14., 15. sor). (100 °C-on már bomlik a katalizátor.) Ezen eredmények szerint az *R*-, illetve az *S*-termékhez vezető reakcióút aktiválási energiája jelentősen eltér egymástól.

A kapott eredmények tükrében elmondható, hogy sikerült kifejleszteni egy olyan, fémeket nem tartalmazó katalizátort, amely széles hőmérséklet tartományban (még 100 °C-on is), kiemelkedő konverzióval és enantioszelektivitással, hozzáadott segédanyagok nélkül (bázis vagy molekulaszita) katalizálja a nitrometán és kalkon közötti Michael-addíciót. Ezenkívül fontos megemlíteni azt a gyakorlati ténytet, hogy a reakciókat technikai tisztaságú oldószerekben, (sőt, oldószer használata nélkül) nedvességmentesítés és inert atmoszféra alkalmazásának mellőzésével lehet kivitelezni, ami az esetleges ipari alkalmazás szempontjából előnyös.

### 4.3. A reakció vizsgálata különböző kalkonokkal, karbonilvegyületekkel és nitroalkánokkal

Miután megtaláltuk az optimális körülményeket a modellreakció számára, tanulmányoztuk különböző elektronküldő és elektronszívó csoportokkal ellátott kalkonok, valamint további  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek viselkedését is (29. ábra).



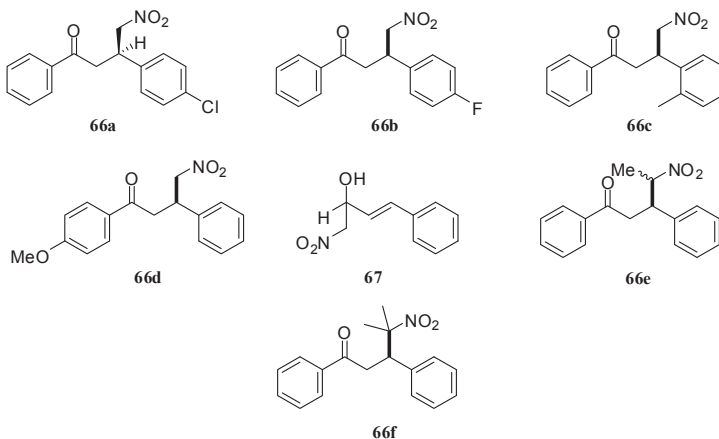
29. ábra. Enantioszelektív Michael-addíció nitroalkánok és különböző kalkonok, illetve  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek között

Sorszám	Termék	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	T (h)	Termelés %	ee %
1	<b>66a</b>	<i>p</i> -Cl	Ph	H	H	122	94	95 (R)
2	<b>66b</b>	<i>p</i> -F	Ph	H	H	122	94	98
3	<b>66c</b>	<i>o</i> -Me	Ph	H	H	122	93	89
4	<b>66d</b>	H	<i>p</i> -MeO-Ph	H	H	122	80	96
5	<b>66e</b>	H	Ph	Me	H	41	56/38	94/94
6	<b>66f</b>	H	Ph	Me	Me	192	91	92
7	<b>66g</b>	H	H	H	H	0.1	>90	0
8	<b>66h</b>	H	OMe	H	H	122	0	-
9	<b>66i</b>	H	Me	H	H	122	0	-

3. táblázat. Az enantioszelektív Michael-addíció körülményei nitroalkánok és különböző kalkonok, illetve további  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek között

A különböző elektronküldő, vagy -szívó csoportokkal szubsztituált kalkonokkal kivitelezett reakciókból kiderült, hogy nem várt módon ezek a funkciós csoportok nem befolyásolják jelentősen sem a konverziót, sem az elérhető enantioszelektivitást. A **66a** Michael-addukt kiemelt jelentőséggel bír, ugyanis ez a Corey-féle (*R*)-Baclofen szintézis kulcs-intermediere (3. táblázat: 1. sor). Esetünkben a korábbi irodalmi példánál (70% ee)

[23] sokkal magasabb enantiomerfelesleget tudunk elérni (95% ee) jelentősen egyszerűbb reakciókörülmények között.



30. ábra. Az előállított adduktok

Kísérleteket végeztünk továbbá egyéb nitroalkánok alkalmazásával is. 2-Nitropropán és nitroetán (3. táblázat: 6., 5. sor) jó termeléssel és enantioszelektivitással a megfelelő termékeket szolgáltatta, az utóbbi esetben a diasztereoselektivitás mértéke sajnos alacsony maradt (2:3 volt a diasztereomerarány).

Érdekes eredmény, hogy a nitroalkánoknál az aciditás és a reakciósebeség között közvetlen kapcsolat nem mutatható ki. Az egyes nitroalkánok dimetil-szulfidban mért, irodalomban fellelhető pKa értékei [42, 43] azt sugallnák, hogy a reaktivitás a nitrometán < 2-nitropropán < nitroetán sorban növekszik. Ezzel szemben a leglassabb a 2-nitropropánnal, míg a leggyorsabb a nitroetánnal lejártszódó reakció.

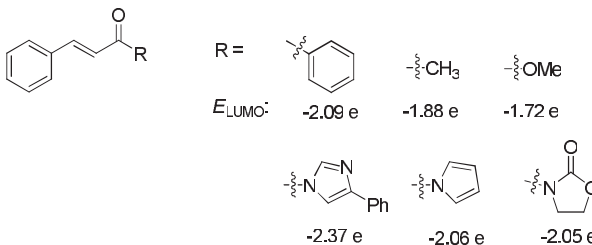
Megváltozik a helyzet, ha a karbonil-csoporthoz nem fenil, hanem hidrogén (fahéjaldehid) (3. táblázat: 7. sor), metoxi-csoport (fahéjsav-metilészter) (3. táblázat: 8. sor), vagy metil-csoport (benzilidén-aceton) (3. táblázat: 9. sor) kapcsolódik. Az első esetben néhány perc alatt racém Henry-termék keletkezik (1,2-típusú addíció, szemben a várható 1,4-addícióval), ugyanakkor az utóbbi két esetben nem történik reakció, mutatva az alkalmazható szubsztátok körével kapcsolatos korlátokat.

#### 4.4. $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrolszármazékok alkalmazása nitrometán enantioszelektív Michael-addíciójában

A fentebbi eredmények arra sarkalltak minket, hogy tovább keressünk olyan reaktív  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonil-vegyületeket, melyek a kalkonokon túl bővítenék az alkalmazható szubsztrátok körét. Ráadásul olyan szerkezetű elektrofilekre van szükség, melyek a nitrometán addíciója után könnyen továbbalakíthatók. Eddigi eredményeink azt is megmutatták, hogy a karbonil csoporthoz aromás csoport kapcsolódása esetén várható reakció. Az ilyen típusú vegyületek továbbalakítására (a karbonil-csoport felől) viszont egyik lehetséges reakció a Bayer–Villiger-oxidáció, mely reaktív, könnyen átalakítható fenil-észtert eredményez, ugyanakkor az ilyenkor alkalmazandó körülmények (persavak, stb.) funkciócsoporthoz toleranciája alacsony [23].

Melyik az a funkció, amelyik aromás jellegű, ugyanakkor reaktív is egyszerre, és az általunk használt katalizátorokkal végbemenő enantioszelektív Michael-addícióban a kalkonokhoz hasonlóan jó eredményeket mutat?

Shibasaki és munkatársai vizsgálták  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrol származékok viselkedését epoxidációs és más reakciókban, és azt tapasztalták, hogy az *N*-acil csoport egy reaktív, azaz könnyen továbbalakítható, észter-szerű funkcionalitás.



31. ábra.  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületekre számított irodalmi LUMO-energiák

A reaktivitás értelmezése céljából cikkünkben összehasonlították több  $\alpha,\beta$ -telítetlen énon-származék LUMO energiáját [44]. A kapott adatokból kitűnik, hogy az *N*-acil származékokra számított adat nagyon közel esik a kalkonokra kapotthoz, a metil- és



metoxi-csoport esetén pedig jelentős az eltérés (amelyek esetében nem is tapasztaltunk reakciót korábban). Ez alapján azt reméltük, hogy kalkonok helyett *N*-acil-pirrolszármazékokat (**68**) is alkalmazhatunk elektrofilként az általunk vizsgált folyamatban.

Sejtésünk beigazolódott az első tesztreakció során, amikor hasonló termeléssel (93%) és magas enantioszelektivitással (93% ee) a megfelelő Michael-addukthoz (**69**) jutottunk.



32. ábra. Nitrometán addíciója  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrolra *epi*-DHQT katalizátor jelenlétében

Ezen az eredményen felbátorodva számos  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrolszármazékot állítottunk elő Shibasaki és munkatársainak közleménye alapján, azonban az ide tartozó eredményeink bemutatása előtt tekintsük át különleges viselkedésük elektronszerkezeti okait és az irodalomban fellelhető előállítási módokat.

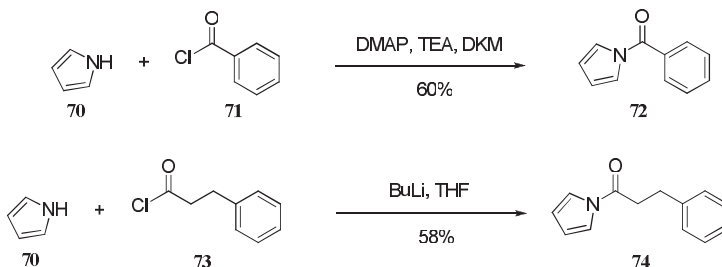
## 4.4.1. *N*-acil-pirrol származékok előállítása

### 4.4.1.1. Elektronszerkezet és előállítási módok az irodalomban

Az *N*-acil-pirrol származékok értékes szintetikus intermedierek. Sok esetben aktivált karbonsav-észternek tekinthetők, így felhasználhatók acilezőszerként, néhány képviselőjük pedig biológiai hatással is bír [45]. Különleges kémiai viselkedésüket elektronszerkezetüknek köszönhetik: a pirrol-amidok nitrogénjének magános elektronpárja a pirrolgyűrűben delokalizálódik, és ez a szokványos amidokhoz képest tulajdonságaik jelentős változását okozza. A delokalizáció miatt a karbonilcsoport elektronban

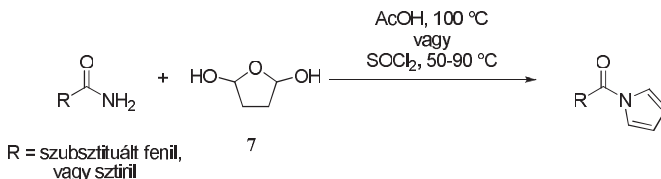
szegényedik, ennek következtében elektrofil jellege növekszik, készségesen fogadja nukleofilek támadását. Az így létrejövő tetraédes átmeneti termék könnyedén veszít pirrolt, bázis vagy melegítés hatására.

Az irodalomban többféle előállítási módjuk ismeretes. Az első szintézisekhez a pirrol alkáli sóját egyszerűen acilezték egy ekvivalensnyi savklorid alkalmazásával (33. ábra) [46, 47].



33. ábra. Pirrol *N*-acilezése különböző bázisok jelenlétében

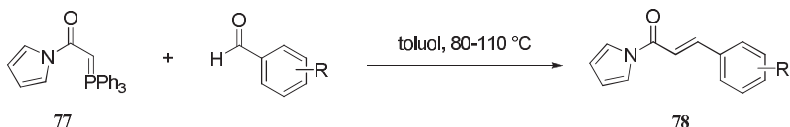
Mivel ez igen erős bázisok alkalmazását jelentette, ez a módszer nem volt alkalmas bázisokra érzékeny funkciós csoporttal szubsztituált pirrolt tartalmazó vegyületek esetében, illetve olyan elektronhiányos aromás rendszereknél, ahol nukleofil támadás veszélye fennállt [48, 49].



34. ábra. *N*-acil pirrolszármazékok előállítása amidokból dimetoxi-tetrahidrofurán jelenlétében

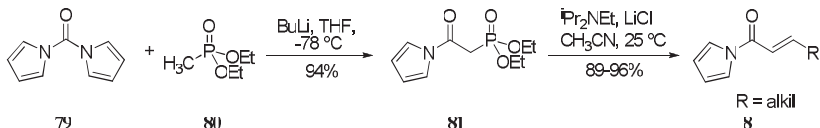
Jóval enyhébb reakciókörülményeket biztosított a savamidok és 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán (76) kondenzációja ecetsavban 100 °C-on [50], vagy egy ekvivalens tionil-klorid jelenlétében 80 °C-on (34. ábra) [45].

Érzékeny funkcionálisokat hordozó  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrolok előállítására azonban további lehetőségeket kellett találni. Egyik megoldás a Shibasakiék által alkalmazott Wittig-reakció aldehidek és pirrolil-metilén-foszforán (**77**) felhasználásával (35. ábra) [44].



35. ábra. *N*-acil pirrolszármazékok előállítása Wittig-reakcióban

A fentebb bemutatott módszer hátránya, hogy  $\beta$ -alkil-szubsztituált  $\alpha,\beta$ -telítetlen vegyületek előállításakor az *E/Z* arány nem kielégítő (amint később látni fogjuk, Michael addíciókban a *Z*-forma a másik enantiomert képezi, ezzel rontva az elérhető enantioszelektivitás mértékét). Ez elsősorban azokban az esetekben jelent nehézséget, amikor az *E/Z* izomereket nem lehet szétválasztani. Ezt a problémát Shibasaki és munkatársai az alábbi úton oldották meg [51]:

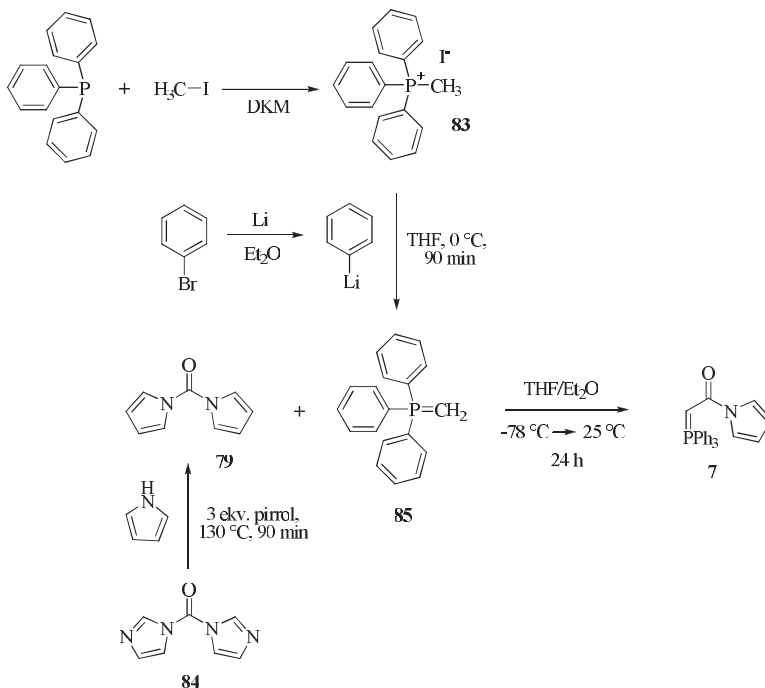


36. ábra. *N*-acil pirrolszármazékok *E*-szelektív előállítása

A már korábban is alkalmazott karbonil-dipirrolt (**79**) litiált metil-dietyl-foszfónáttal reagáltatva kapták meg a Horner-Wadsworth-Emmons reagenst (**81**). Ez a reagens Masamune-Roush [52] körülmények között aldehidekkel reagáltatva jó termeléssel és jó *E/Z* szelektivitással szolgáltatja a  $\beta$ -alkil-szubsztituált  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonil-pirrol vegyületeket (**82**).

#### 4.4.1.2. $\alpha,\beta$ -telítetlen N-acil-pirrolszármazékok szintézise

Visszatérve saját munkánkhoz, e szubsztrátok előállításához elégségesnek bizonyult a 35. ábrán felvázolt szintézisút alkalmazása, melyhez a szükséges Wittig-reagenst (**77**, pirrolil-metilén-foszforán) a következő séma alapján szintetizáltuk [44]:

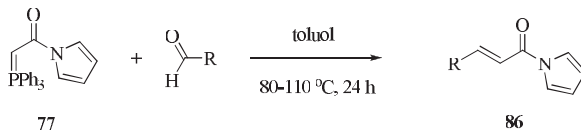


37. ábra. Az N-acil pirrolszármazékok előállításához szükséges Wittig-reagens szintézise

Metil-jodid felhasználásával trifetil-foszfánból elkészítettük a megfelelő foszfónium-sót (**83**). Ezzel párhuzamosan N,N'-karbonil-diimidazollból (**84**, CDI) kiindulva nyertük az N,N'-karonil-dipirrolt (**79**), melynek előállítása során módosítottuk az irodalmi eljárást oly módon, hogy oldószer nélkül, pirrol feleslegében dolgoztunk. Bróm-benzol és

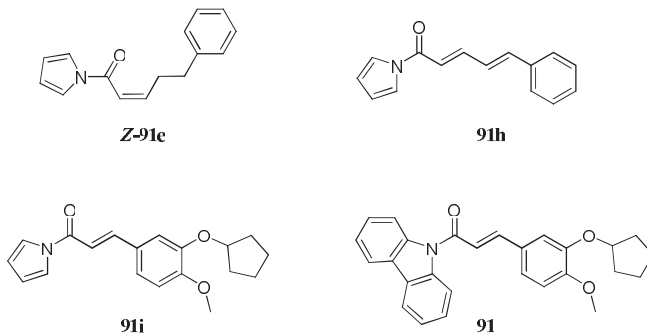
fém lítium reakciójában jutottunk fenil-lítium éteres oldatához, mellyel a trifenil-foszfónium sóit kezelve in situ képződik a foszfor-ilid (**85**), mely karbonil-dipirrollal (**79**) a számunkra kulcsfontosságú pirrolil-metilén-trifenil-foszforánt (**77**) eredményezte az irodalmihoz hasonló termeléssel.

Ezt követően a megfelelő aldehidek felhasználásával toluolban, 80-110 °C közötti hőmérsékleten jutottunk a kívánt szubsztrátokhoz (**86**).



38. ábra. *N*-acil pirrolszármazékok előállítása Wittig-reakcióban

Az irodalomból ismert szerkezeteken kívül még a következő vegyületeket állítottuk elő:

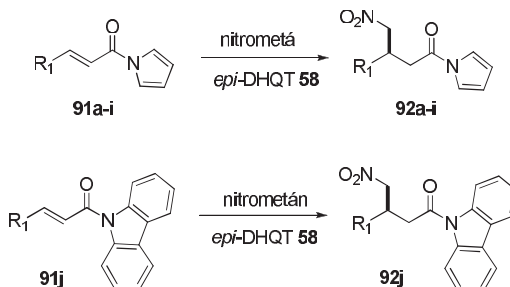


39. ábra. További *N*-acil-pirrol származékok

**Z-91e** vegyület előállításával (melyet az *E*-forma mellől oszlopkromatográfiával izoláltunk) az volt a célunk, hogy megvizsgáljuk, az *E*-izomerrel ellentétben a másik enantiomert eredményezi-e a Michael-addícióban. A **91h** vegyület előállításával szerettük volna tanulmányozni a katalizátor regioszelektivitási tulajdonságait, a **91i** vegyület az (*R*)-Rolipram előállításához fontos intermedier (a szintézist lásd később), a **91j** vegyület pedig













arra adott választ, hogy a pirrol részlet helyett egy nagyobb térkitöltésű csoport jelenléte hogyan befolyásolja az elérhető enantioszelektivitás mértékét, illetve lesz-e hatása a reakció sebességére.

Az előállított  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek (**91a-j**) és nitrometán Michael-reakciójában (a korábban, kalkonoknál is alkalmazott körülmények között) kapott eredményeinket a következő eredményekre vezettek:



40. ábra. A Michael-addíció termékei

A 4. táblázat adataiból kitűnik, hogy a reakciók a kalkonoknál megszokott enantioszelektivitással és termeléssel játszódtak le, a pirrolrészlet nemkívánatos átalakulása nélkül. Szembetűnő, hogy alkil-szubsztituens (**91g**) esetén a reakció jelentősen gyorsabb volt, mint az aromás vagy heteroaromás vegyületeknél. Amint vártuk, a *Z*-izomer esetében (**Z-91e**) túlnyomó részt az ellentétes enantiomer keletkezett, de ezzel párhuzamosan a reakcióidő is megnőtt. Ebből azt a következtetést vontuk le a reakció mechanizmusát illetően, hogy a nukleofil támadás ugyanarról az oldalról történt mint az *E*-izomerek esetében, de annál jóval kevésbé volt kedvezményezett. Ugyankor a katalizátor remek regioszelektivitási tulajdonságáról tett tanúságot, amikor a **91h** diénből kiindulva **92h** volt az egyedüli termék, a másik lehetséges pozícióban,  $\delta$ -helyzetben nem történt addíció. Végül, az *N*-acil-pirrolszármazékokhoz hasonlóan előállítható *N*-acil-karbazolszármazék (**91j**) esetében a térigényes csoport jelenléte miatt jelentősen lelassult a reakció, és sajnos nem növekedett az enantioszelektivitás mértéke.

Sorszám	Kiinduló vegyület	R <sub>1</sub>	kat. (mol%)	MeNO <sub>2</sub> (ekv.)	T (h)	Termelés %	ee %
1	<b>68</b>		10	5	87	93	93
2	<b>91a</b>		10	5	146	90	93
3	<b>91b</b>		20	10	64	88	89
4	<b>91c</b>		10	5	146	81	93
5	<b>91d</b>		10	5	146	59	92
6	<b>E-91e</b>		10	5	23	95	93
7	<b>Z-91e</b>		10	3	65	81	-34
8	<b>91f</b>		10	5	78	93	94
9	<b>91g</b>		10	5	22	87	90
10	<b>91h</b>		10	10	139	54	94
11	<b>91i</b>		20	10	183	78	93
12	<b>91j</b>	 N-acil-karbazol származék	30	100	72	25	82

4. táblázat. Az enantioszelektív Michael-addíció körülményei nitrometán és különböző *N*-acil-pirrolok, illetve egy *N*-acil-karbazol reakcióiban

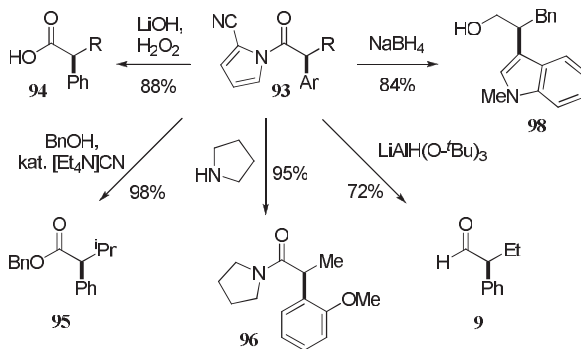
#### 4.4.2. Az előállított Michael-adduktok továbbalakítási lehetőségei

A továbbiakban bizonyítani kívántuk, hogy az *N*-acil-pirrol szerkezeti részlet ezen vegyületeken is könnyen átalakítható, miként az más típusú szubsztrátokon az irodalomban ismeretes.

Röviden tekintsük át, hogy ezidáig milyen átalakításokat hajtottak végre *N*-acil-pirrol származékokon az irodalom tanúsága alapján.

#### 4.4.2.1. Az *N*-acil-pirrol funkció továbbalakítási lehetőségei az irodalomban

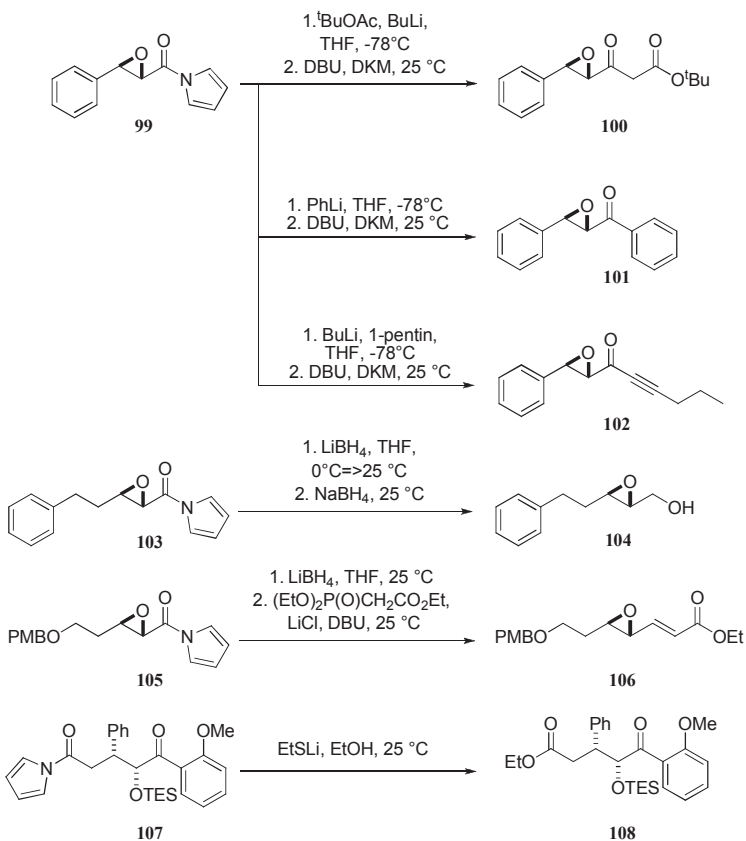
Az *N*-acil-pirrol származékok felhasználhatók amidok, észterek, aldehidek, alkoholok, vagy karbonsavak előállítására (reaktivitásuk hasonló a Weinreb-amidokéhoz, 41. ábra) [53, 54].



41. ábra. *N*-acil-pirrolrok átalakítási lehetőségei

Shibasaki és munkatársai  $\alpha,\beta$ -telítetlen acil-pirrol származékokon végeztek enantioszelektív epoxidálási reakciót, és a kapott termékeken demonstrálták a karbonil-pirrol csoporton végrehajtható átalakításokat (42. ábra) [44].



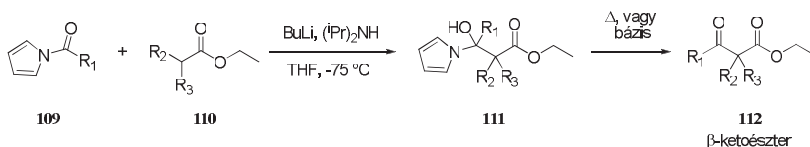


41. ábra. *N*-acil-pirrolok átalakítási lehetőségei Shibasakinál

Az első három reakcióegyenlet C-nukleofilek reakcióját ábrázolja. Első lépésben mindig a nukleofil támad a *N*-acil-pirrol részletre, és kialakul a tetraédes átmeneti termék, melyet a második lépésben a DBU mint erős bázis alakít a kívánt végtermékké a pirrol távozásával egyidejűleg. A negyedik és ötödik reakció kezdő lépése megegyezik: az *N*-acil részlet karbonil csoportja aldehiddé redukálódik a lítium-tetrahidro-borát hatására. Ez az aldehid csoport ezt követően már vagy alkohollá redukálható, vagy Horner-Wadsworth-Emmons reakcióban [52, 55] átalakítható a megfelelő  $\alpha,\beta$ -telítetlen észterré.

A lítium-etil-szulfid hozzáadása nagyban elősegíti az *N*-acil-pirrolok alkoholizését, mint például a **107** vegyület esetében.

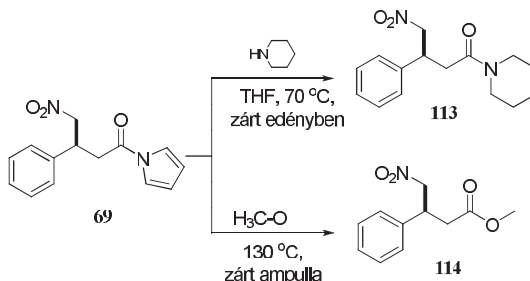
Rodriguez és munkatársai szubsztituált ecetsav származékokat reagáltattak *N*-acil-pirrolszármazékokkal, ami szintén stabil, izolálható karbinolokhoz vezetett [56], ezekből melegítéssel vagy bázis hatására **112**  $\beta$ -ketoésztereket nyertek (42. ábra) [57].



42. ábra. *N*-acil-pirrolok reakciója szubsztituált ecetsav származékokkal  $\beta$ -ketoészterek előállítására

#### 4.4.2.2. Az előállított *N*-acil-pirrol addukt (**69**) átalakítása amiddá és észterré

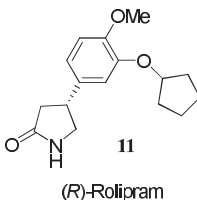
Visszatérve tehát saját eredményeinkhez, kísérleteinkhez a legegyszerűbb **69** addíciós terméket használtuk fel. Elsőként az amiddá való alakítást demonstráltuk oly módon, hogy a kiindulási adduktot THF-ben oldottuk, és piperidin jelenlétében, lezárt edényben  $70^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 24 órán keresztül melegítettük. Az oldószer eltávolítása után a visszamaradó anyagot metil-ciklohexánból kristályosítottuk, így 84%-os termeléssel kaptuk meg a megfelelő **113** amid-terméket.



43. ábra. A **69** Michael-addukt reaktivitásának bizonyítása: amid és észter képzés

Észterré való alakításhoz a kiindulási adduktot metanolban oldva ampullába forrasztottuk, és 130 °C hőmérsékleten 2 órán át melegítettük. Az oldószer eltávolítása után további tisztítás nélkül is nagy tisztaságú **114** terméket kaptunk kvantitatív termeléssel.

#### 4.5. Egy gyakorlati alkalmazás: az (*R*)-Rolipram enantioszelektív szintézise

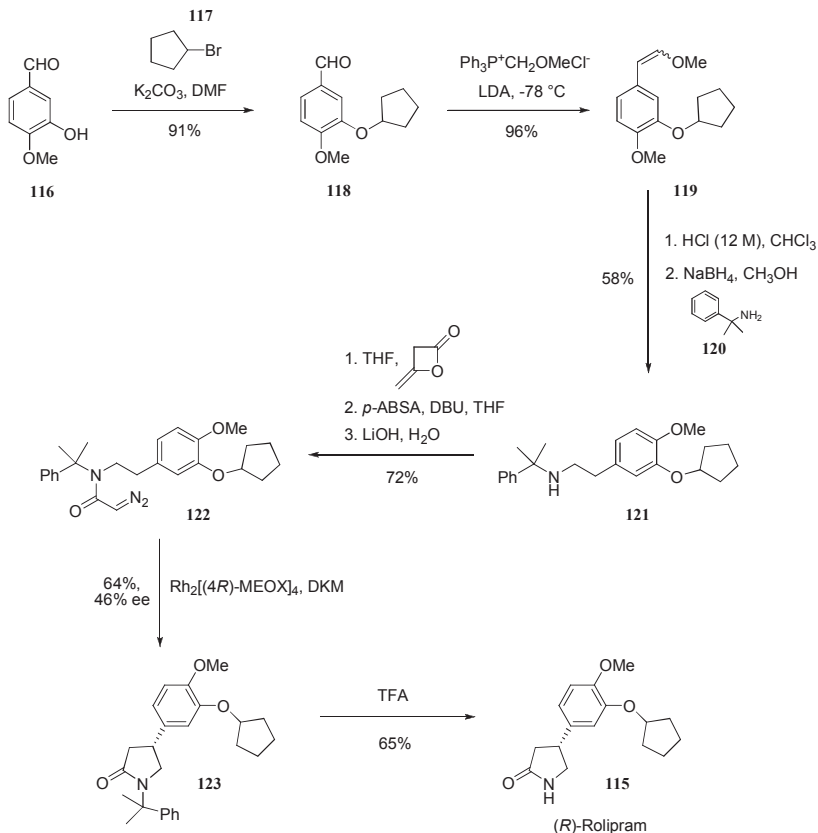


Az antidepresszánsként alkalmazható Rolipram ((*R,S*)-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-on) (**115**) gyógyszert [58] eredetileg a Schering AG fejlesztette ki, és kiderült róla, hogy hatékony és szelektív inhibitorként viselkedik a IV-es típusú foszfodiészteráz enzimmel szemben (PDE IV), mely a ciklikus adozin-3',5'-monofoszfát (cAMP) koncentrációjáért felelős. A PDE IV blokkolásával olyan betegségek kezelhetők, mint a sclerosis multiplex, koszorúér problémák, asztma, tüdőbaj, cukorbetegség. A Rolipram mindkét enantiomere aktívnak bizonyult, de az (*R*)-forma hatása jóval erősebb. A racém elegy reszolválása klasszikus vagy enzimatisus úton megoldható, ugyanakkor fontossága miatt az enantioszelektív szintézisutak is figyelmet érdemelnek, melyek közül három jelentős irodalmi példát szeretnék bemutatni az alábbiakban.

##### 4.5.1. Irodalmi enantioszelektív Rolipram szintézisek

Hu és munkatársai [59] a kereskedelmi forgalomban is kapható izovanillinból (**116**) kiindulva ciklopentilezési reakcióban a megfelelő aldehidet (**118**) kapták (44. ábra), amit Wittig-reakcióban alakítottak tovább, így az illető vinil-éter geometriai izomerjeinek elgyéhez (**119**) jutottak. A vinil-éter hasítása után a kapott aldehid és kumil-amin (**120**) között lejátszódó redukív aminálási reakció a (**121**) védett aminhoz vezetett, mely

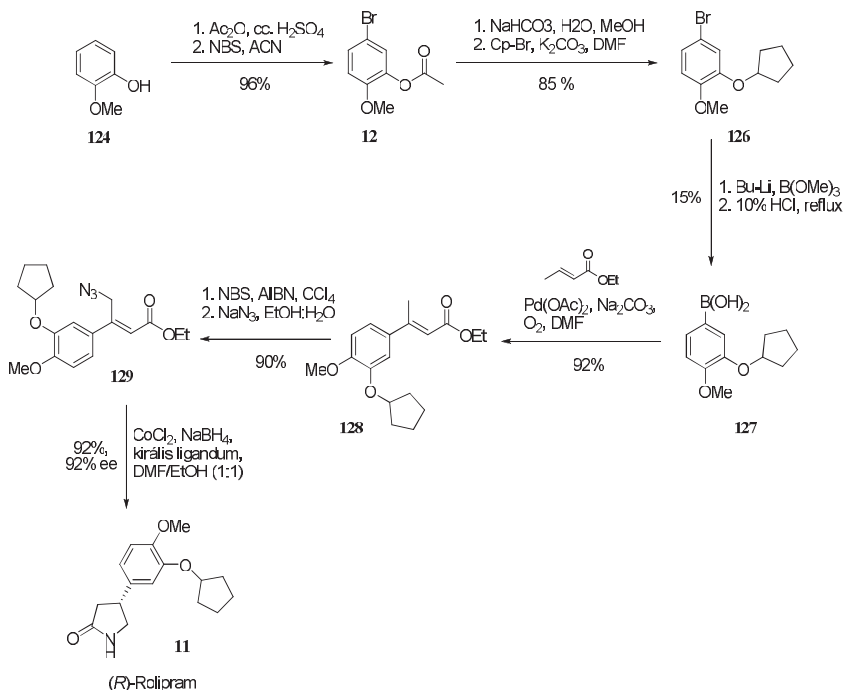
diketénnel reagálva a megfelelő acetecetsav-amid származékot eredményezte. Ezt a vegyületet a megfelelő **122** diazo-származékká alakították, majd az acetyl-csoportot eltávolították. Ekkor következett a szintézisút kritikus lépése, melynek során egy királis diródium(II) ( $\text{Rh}_2[(4R)\text{-MEOX}]_4$ ) katalizálta enantioszelektív C–H inzerciós reakció ment végbe (**122**→**123**). A kumil-védőcsoport trifluor-ecetsavas eltávolítása a kívánt (*R*)-Rolipramot (**115**) eredményezte.



44. ábra. (*R*)-Rolipram előállítása Hu szerint

Sudalai és munkatársai [60] gvajakolból (**124**) kiindulva (védőcsoport alkalmazása mellett) bromozási és ciklopentilezési reakció eredményeként kapta a (**125**) vegyületet (45.

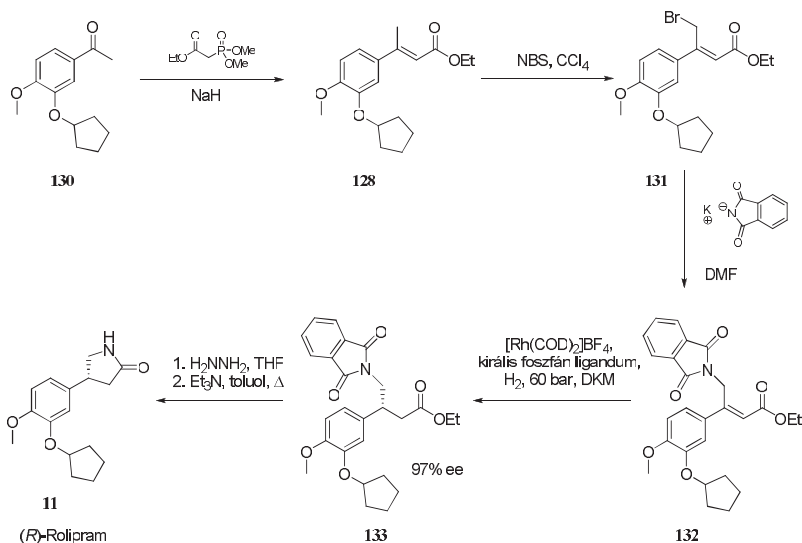
ábra), melyet csak gyenge termeléssel tudtak a megfelelő **127** bórsav-származékká alakítani. Palládium-katalizálta reakcióban nyerték a **128** krotonsav-származékot, melynek metil-csoportját először brómozták, majd a brómot azid-csoportra cserélték (**128**→**129**). Ekkor következett a szintézis kulcslépése, amikor az azid csoportot aminná redukálták, gyűrűzárás, és a C-C kettős kötés enantioszelektív redukciója történt egyetlen lépésben. Mindezt az tette lehetővé, hogy a  $\text{CoCl}_2/\text{NaBH}_4$  rendszer az említett funkcionalitásokat képes redukálni, ráadásul királis ligandum jelenlétében enantioszelektív módon.



44. ábra. (*R*)-Rolipram előállítása Sudalai szerint

Zheng és munkatársai [61] a megfelelő acetofenon-származékot (**130**) dimetil-foszfonil-ecetsav-etilészter felhasználásával **128** krotonészter-származékká alakították (45. ábra). Ezután a metil-csoportot brómozták (**131**), a brómot pedig ftálimid-kálium segítségével lecserélték (**132**). A szintézis kritikus pontja a hidrogénezés volt, melyhez

ródiومت tartalmazó katalizátort használtak (**133**). Az elérhető enantioszelektivitás mértéke nagy mértékben függött az elegyhez hozzáadott királis foszfán ligandum szerkezetétől. A ftalil védőcsoportot a szokásos reagenssel, hidrazin segítségével távolították el, majd a gyűrű toluolban való melegítés során zárt be, így jutottak a kívánt (*R*)-Rolipram végtermékhez (**115**).

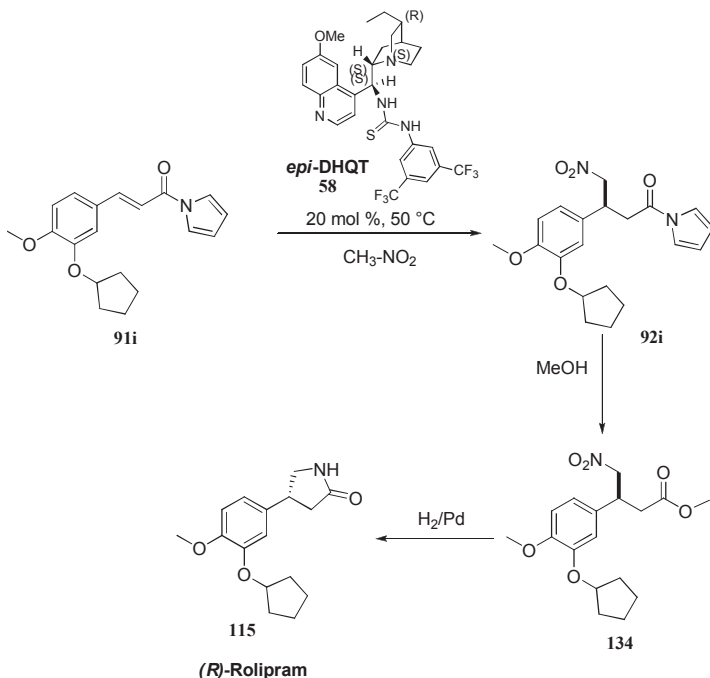


45. ábra. (*R*)-Rolipram előállítása Zheng szerint

#### 4.5.2. Az (*R*)-Rolipram enantioszelektív szintézise *epi*-DHQT katalizátor alkalmazásával

Visszatérve tehát saját eredményeinkhez, célunk az volt, hogy az eddigi fémorganikus irodalmi Rolipram szintéziseknél egy kevesebb lépésből álló enantioszelektív organokatalitikus utat dolgozzunk ki. A már korábban előállított **91i** énonra történő nitrométán addíció lejátszódása után (valószínűleg szterikus okokból az addíciós reakció sebessége kisebb mint a többi énon esetén, ezért 20 mol% *epi*-DHQT (**58**) katalizátort alkalmaztunk, és a hőmérsékletet is meg kellett emelni 50 °C-ra) a kapott **92i** adduktot

metanollal kezeltük, hogy a megfelelő **134** észtert kapjuk. Azonban ennél a lépésnél is érződött a szubsztituensek hatása, ezért nem volt elegendő a tiszta metanolban való melegítés, az oldathoz gyenge Lewis-savként viselkedő vizet adtunk, így elfogadható termeléssel kaptuk a **134** metil-észter terméket. Befejező lépésként a nitrocsoport redukciója, és a párhuzamosan lejátszódó gyűrűzáródási reakció következett. Metanolban, 60 °C hőmérsékleten, Pd/C jelenlétében hidrogénezünk 10 bar nyomás alkalmazása mellett. 5 óra reakcióidő után a Pd/C kiszűrését az oldószer eltávolítása és a bepárlás, majd a kromatográfiás tisztítás követte, mely elfogadható termeléssel és 95%-os ee-vel eredményezte az (*R*)-Rolipram-ot (**115**). A teljes szintézisútra számítható termelés (a megfelelő énon előállítása, addíció, metanolízis, gyűrűzárás): 39%.



46. ábra. (*R*)-Rolipram előállítása *N*-acil-pirrol intermedieren keresztül *epi*-DHQT (**58**) katalizátor alkalmazásával

## 5. Összefoglalás

Munkánk során Michael-addíciókat aszimmetrikus módon elősegítő bifunkcionális organokatalizátor-család kifejlesztésével foglalkoztunk. Cinkona alkaloidokból kiindulva sikeresen állítottunk elő több, a természetes formánál jelentősen aktívabb katalizátort, és sikerrel alkalmaztuk őket *transz*-kalkonok és nitroalkánaok enantiszелеktív Michael-addíciójában. Az aktivitás növekedésének kulcsa a 9-hidroxilcsoport helyén egy fokozottan Lewis-savas tiokarbamid-csoport kialakítása volt. Különösen érdekesnek bizonyult az a megfigyelés, hogy a 9-epimer tiokarbamidészarmazékok katalitikus aktivitása jelentősen eltér, ami azzal magyarázható, hogy a katalitikus folyamatokhoz nem csak aktiváló csoportokra, hanem azok megfelelő térbeli elhelyezkedésére is szükség van.

A leghatékonyabb katalizátor a 10,11-dihidrokininből készített tiokarbamidészarmazék volt, amely a nitrometán és a *transz*-kalkon között lejátszódó Michael-addíciót kiemelkedő enantioszelektivitás mellett, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson tette lehetővé.

A vizsgálatok során arra is fény derült, hogy a katalitikus folyamat enantioszelektivitása viszonylag széles hőmérséklettartományban alig változik, valamint, hogy nincs szükség további segédanyagok hozzáadására, sem a levegő és a nedvesség kizárására, illetve hogy technikai minőségű oldószerek is megfelelőek, ami a laboratóriumi és ipari alkalmazást nagyban elősegíti. A modellreakciót többféle kalkonra, illetve nitroalkánra is kiterjesztettük, és ennek keretében az (*R*)-Baclofen kulcsintermedierjét az irodalomban leírtnál jobb enantioszelektivitással sikerült előállítani.

Ismerve az *N*-acil-pirrolészarmazékok előnyös tulajdonságait a szintetikus átalakíthatóság területén (analógia az észterek viselkedésével) vizsgálatainkat kiterjesztettük a korábban leghatékonyabbnak bizonyuló katalizátor felhasználásával az  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrolészarmazékok és nitrometán között lejátszódó enantioszelektív Michael-addícióra. Az itt nyerhető termékek értékes intermedierekké alakíthatók, gyakorlati alkalmazásként megvalósítottuk az (*R*)-Rolipram enantioszelektív szintézisét, melynek kulcslépése egy organokatalitikus Michael-addíció volt.



## 6. Abstract

In summary, we turned our attention to the development of a bifunctional organocatalyst family which can be applied as a promoter in enantioselective Michael additions. Starting from cinchona alkaloids, we have synthesized several catalysts showing higher activity than natural ones, and demonstrated their utility in asymmetric Michael additions of nitroalkanes to *trans*-chalcones. The key factor of the increased activity is due to substitution of 9-OH group to more Lewis-acidic thiourea moiety. It was quite surprising, that catalytic performance of thioureas epimer at position 9 significantly differ, that can be explained by the fact that the catalytic process requires not only activating groups, but their adequate relative spatial orientation.

The most powerful catalyst was the thiourea derivative synthesized from 10,11-dihydroquinine, which facilitates the Michael-addition of nitromethane to *trans*-chalcones affording products with excellent enantioselectivity at room temperature under atmospheric pressure.

We have observed that this type of catalyst can maintain high level of enantiocontrol during the catalytic process over a relatively broad temperature range, and there is neither need for further additives nor for exclusion of air and moisture, and technical grade solvents can be used, a highly advantageous point for future laboratory and maybe for industrial application. Model reaction was generalized for many chalcones and nitroalkanes allowing us to obtain the key intermediate of (*R*)-Baclofen with better enantioselectivity as described in literature.

Recognizing the advantageous properties of *N*-acylpyrroles (analogy with activated ester derivatives) the most efficient catalyst was also probed. This organocatalytic reaction showed similar good results in enantioselective Michael addition reaction of nitromethane to  $\alpha,\beta$ -unsaturated *N*-acylpyrroles. We have also demonstrated that these adducts can be transformed to valuable synthetic intermediates such as amides and esters in a straightforward manner. As a practical application, we have accomplished the efficient organocatalytic enantioselective synthesis of antidepressant (*R*)-Risperidone.

## 7. A katalizátorcsalád további alkalmazási lehetőségei

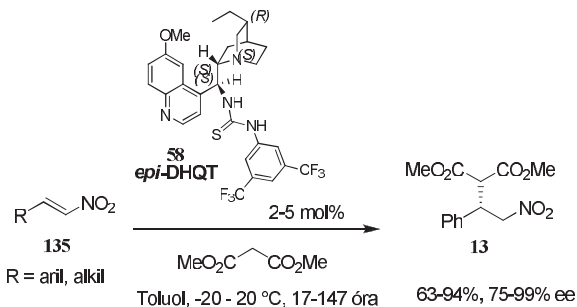
Első közleményünk megjelenése óta (2005) eltelt időben számos kutatócsoport kezdte vizsgálni a cinkoná-alapú katalizátorcsalád további alkalmazási lehetőségeit. Sikereket értek el 1,4-addíciókban (Michael, aza- és oxi-Michael reakciók, Mannich és nitro-Mannich reakció, nukleofil acilezési reakció (*umpolung*), ciklopropanálási reakció, tandem és kaszkád reakció, kromanonszármazékok szintézise, heterociklusok addíciója), 1,2-addíciókban (aza-Henry reakció), Friedel-Crafts reakcióban, Diels-Alder reakcióban, ciklusos mezo-anhidridek deszimmetrizálási reakciójában, decarboxilezési reakcióban.

A következőkben a teljesség igénye nélkül néhány példán szeretném bemutatni az elért eredményeket.

### 7.1. 1,4-addíciós reakciók

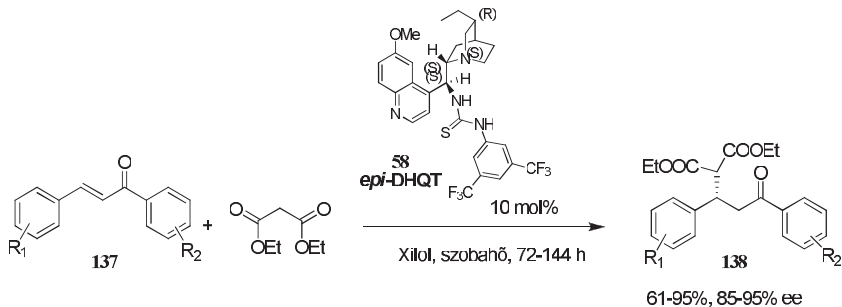
#### 7.1.1. Michael-addíció nitroolefinekre

Connon és munkatársai **135** nitroolefinek és malonészter addíciós reakcióját vizsgálták különböző *epikin*in- és *epikinidin*-alapú tiokarbamid katalizátorok jelenlétében különböző hőmérsékleten. Leghatékonyabbnak az dihidro-kininből készített tiokarbamid katalizátor bizonyult (*epi*-DHQT), jó termeléssel és enantiszелеktivitással jutottak a megfelelő **136** Michael-adduktokhoz. (47. ábra) [62].



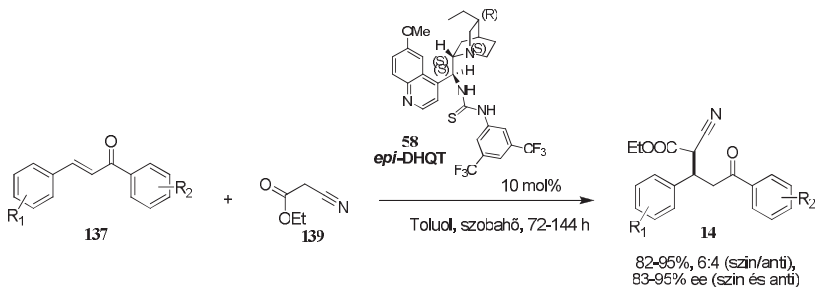
47. ábra. Malonészter addíciója nitroolefinekre

Szubsztituált **137** kalkonokra nemcsak nitrometán addicionálódhat, hanem malonészter is, melyet Wang és munkatársai vizsgáltak [63].



48. ábra. Malonészter addíciója kalkonokra

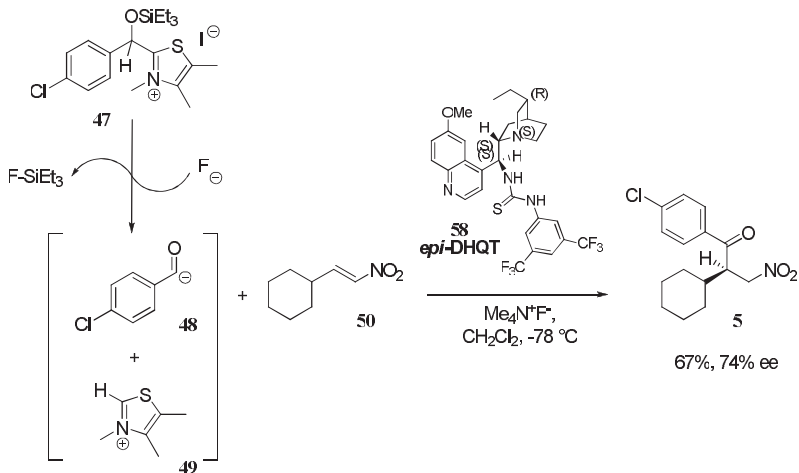
Nemcsak malonát-észterek, hanem más hasonló C-H savas vegyületek is alkalmas nukleofilek lehetnek a fenti reakcióban. Az  $\alpha$ -cianoecetsav-észtert (**139**) szintén jó termeléssel, de jelentősebb diasztereoselektivitás nélkül lehet alkalmazni, melyet Chen és munkatársai vizsgáltak [64]:



48. ábra. További malonsav-származékok addíciója kalkonokra

### 7.1.2. Nukleofil acilezési reakció (*Umpolung*)

Funkciós csoportok reaktivitásának megfordítása (*Umpolung*) gyakran hatékony megoldást kínál egy-egy szintetikus probléma megoldására. Egy ilyen lehetőség az egyébként elektrofil karakterű karbonil-származékok nukleofil tulajdonságú csoporttá alakítása, majd felhasználása C-C kötés kialakítására. Scheidt és munkatársai [67] megfigyelték, hogy fluorid-ion jelenlétében szilil-védett **147** tiazólium karbinolok nem bomlanak aldehiddé és a megfelelő tiazólium ikerionná, hanem nukleofil karbonil-anion (**148**) keletkezik 1,2-típusú hidrogénvándorlás közben.

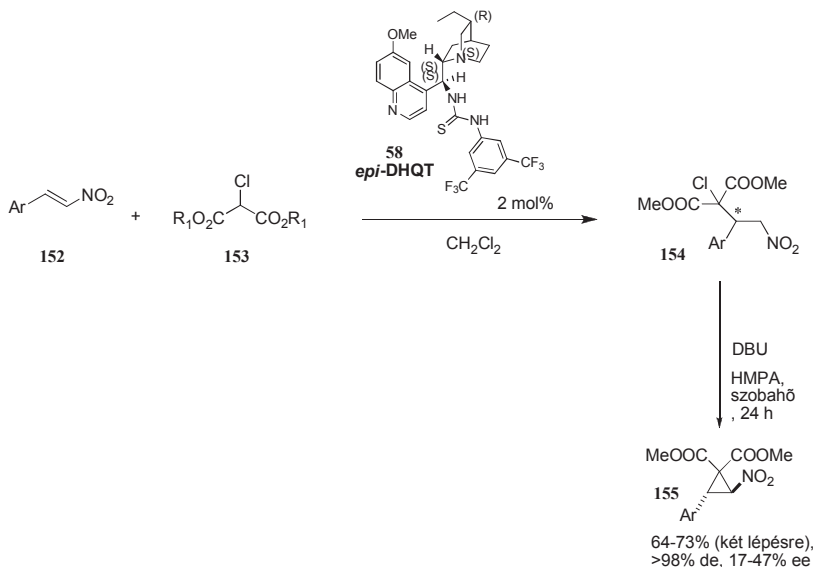


51. ábra. Nukleofil sajátosságú karbonilvegyületek in situ előállítása és addíciójuk nitroolefinekre

Ez a nukleofil tulajdonságú karbonil anion képes addicionálódni **150** nitroolefinekre. Megfigyelték, hogy tiokarbamid-származékok elősegítik a reakciót, királis tiokarbamid katalizátor esetén pedig közepes termelést és enantioszelektivitás értéket értek el.

### 7.1.3. Ciklopropanálási reakció

Connon és munkatársainak közleménye alapján ciklopropanálási reakciók is elvégezhetők a megfelelő katalizátor alkalmazásával [68]. A szerzők szisztematikus vizsgálatok után jutottak a kétlépéses eljárás körülményeinek kidolgozásához (52. ábra).

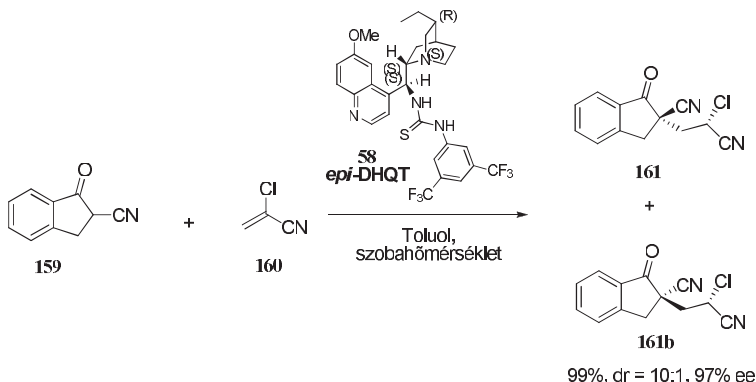


52. ábra. Ciklopropanálási reakció két lépésben

Első lépésben a katalizátor jelenlétében megtörténik a klór-malonát (**153**) már korábban ismert Michael-addíciója, majd DBU mint bázis hatására történik a gyűrűzárás. Figyeljük meg az elérhető magas diaszteroselektivitást, viszont az enantioselektivitás mértéke alacsony.

### 7.1.4. Tandem reakció

Akirális kiindulási anyagokból, 1 lépésben több királis centrumot is létrehozó diasztereoselektív reakciók különösen érdekesek az aszimmetrikus szintézisek körében. Deng és munkatársai CH-savas cianoindanont (**159**) és hasonló szerkezeteket reagáltattak **160** akrilnitril származékokkal a megfelelő tiokarbamid katalizátor jelenlétében, és így módon jó diasztereoselektivitással és kitűnő enantioszelektivitással jutottak az ábrázolt termékekhez ebben a tandem reakcióban [70].



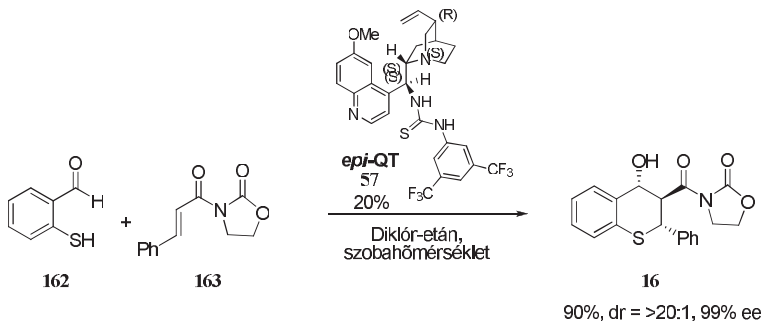
54. ábra. Cianoindanon-származékok előállítása tandem reakcióban

### 7.1.5. Kaszkád tio-Michael–aldol reakció

Az előzőekben említett tandem, valamint a kaszkád reakciók további előnyös tulajdonsága, hogy érdekes szerkezetekhez jutunk egyszerű körülmények között, miközben kevesebb hulladékot termelünk, a folyamat kevésbé terheli környezetünket.

Wang és munkatársai [71] 2-merkpto-benzaldehidet (**162**) reagáltattak **163**  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxazolidinon származékkal diklór-etánban, szobahőmérsékleten. A keletkező **164** tiopirán származékban 3 sztereocentrum kialakulása figyelhető meg a reakcióban. A jó

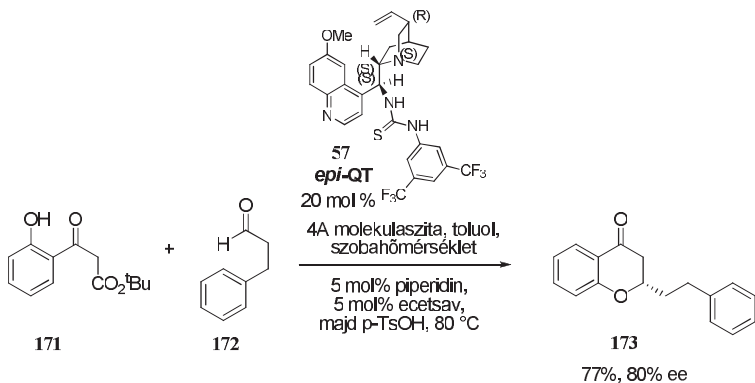
termelésén és kiváló diasztereoselektivitáson kívül csak az enantioszelektivitás mértéke változott jelentősen az alkalmazott organokatalizátor függvényében.



55. ábra. Tiopirán származékok előállítása kaszkád reakcióban

### 7.1.6. Kromanonszármazékok szintézise

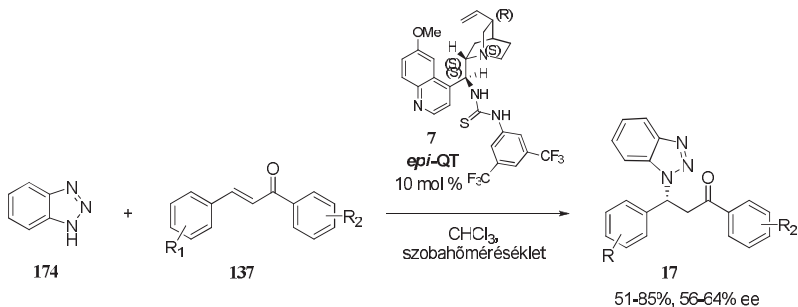
Scheidt és munkatársai flavononok kromanonszármazékok enantioszelektív előállításai lehetőségeit vizsgálták **171** fenolszármazékból kiindulva [73]. Egy-üst eljárásukban először Knoevenagel kondenzáció történik, melynek során egy  $\alpha,\beta$ -telítetlen kalkonszármazék keletkezik. Megállapították, hogy ez az intermedier csak akkor hajlamos az intramolekuláris gyűrűzárásra (konjugált addíció) ha hordozza a  $^t\text{Bu}$ -észter csoportot, amely így tehát megnöveli a reaktivitást, elősegíti a gyűrűzárást, valamint Lewis-bázisos helyként is funkcionál. A folyamatban nemcsak **173** kromanonszármazékokhoz jutottak jó termeléssel és enantioszelektivitással, hanem flavononokhoz is.



57. ábra. Kromanonszármazékok előállítása

### 7.1.7. Heterociklus addíciója kalkonokra

Wang és munkatársai tovább bővítették a nukleofil partnerek számát a **137** kalkonokra történő konjugált addíciók körében. Megfigyelésük szerint benzotriazol (**174**) képes enantioszelektív módon addicionálódni kalkonszármazékokra a megfelelő organokatalizátor jelenlétében. A hosszú reakcióidők mellett a termelés és az enantioszelektivitás mértéke is csak közepes maradt [74].



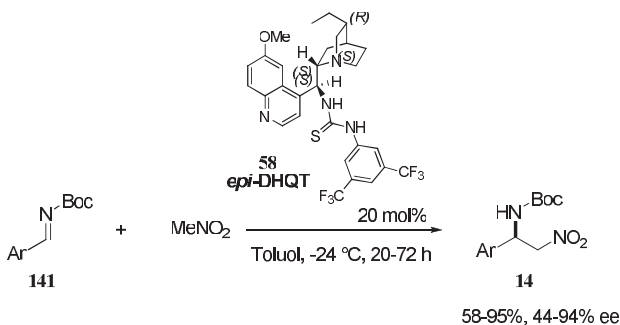
58. ábra. Benzotriazol addíciója kalkonokra



## 7.2. 1,2-addíciós reakciók

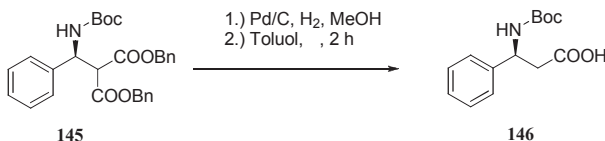
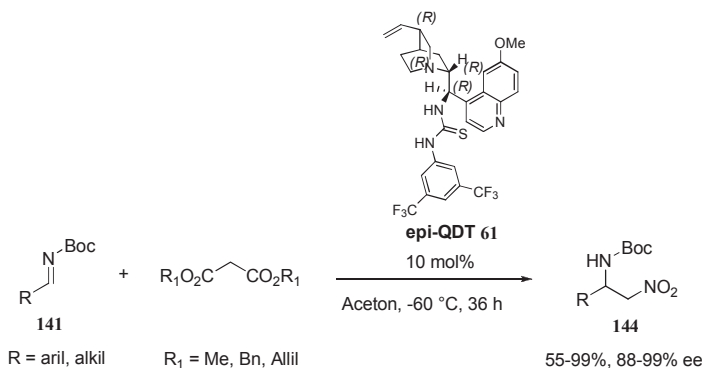
### 7.2.1. Aza-Henry reakció

Ricci és munkatársai aza-Henry-reakciókat vizsgáltak e katalizátorok felhasználásával. Számos aromás aldehid felhasználásával **141** N-védett imineket szintetizáltak, és ezekre nitrometánt addicionáltattak az *epi*kininből készíthető tiokarbamid katalizátor jelenlétében jó termeléssel és enantioszelektivitással. Védőcsoportként a Boc-csoport bizonyult a legmegfelelőbbnek [65].



49. ábra. N-védett aromás iminek és nitrometán aza-Henry reakciói

Deng és munkatársai a már Ricciék által is felhasznált **141** imineket malonészterekkel reagáltatták kinidinből készített katalizátor jelenlétében alacsony hőmérsékleten (50. ábra), és ily módon kiváló enantioszelektivitási és termelési értékeket tapasztaltak. A módszer lehetővé teszi **146** N-Boc- $\beta$ -aminosavak előállítását [66].



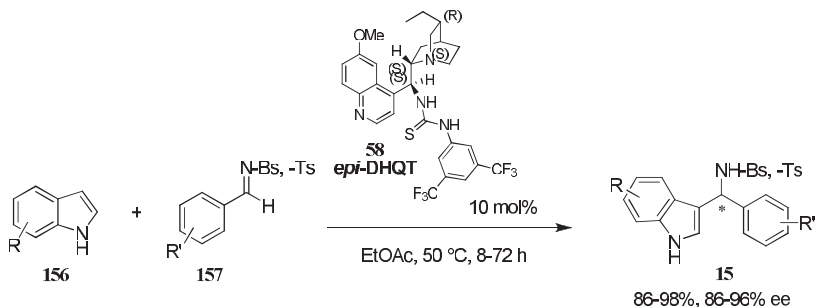
50. ábra. N-védett iminek és malonészterek addíciós reakciói, valamint β-aminosavak előállítása

Fontosnak tartom megjegyezni, hogy mindkét fenti reakció besorolható az 1,4-addíciók közé is, mivel a védőcsoport karbonil részlete, illetve a C-N kettőskötés valójában egy konjugált 4 atomból álló rendszert alkot.

## 7.3. Egyéb reakciók

### 7.3.1. Friedel-Crafts reakció

A 3-indolil-metánamin szerkezeti részlet megtalálható az indolalkaloidokban és sok biológiai szempontból jelentős indolszármazékban. Könnyen kiépíthető ez a funkcionalitás enantioszelektív módon a megfelelő katalizátor jelenlétében **156** szubsztituált indolszármazékok és **157** védett iminek reakciójában [69].

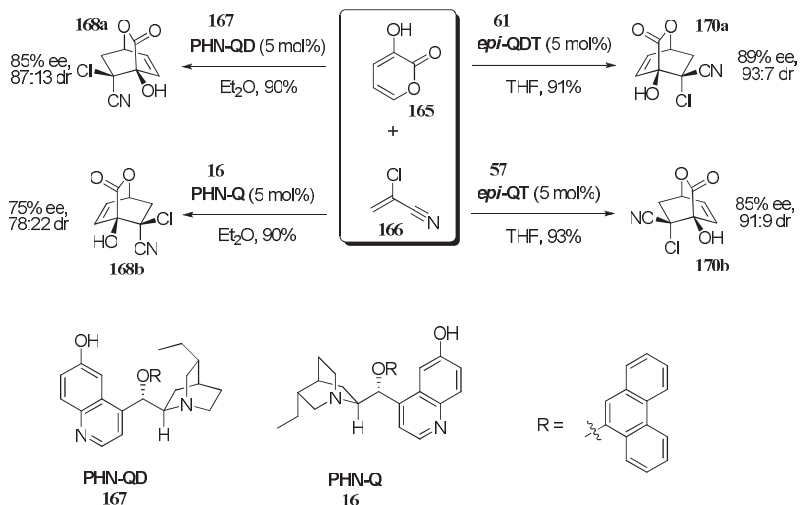


53. ábra. Indolszármazékok előállítása Friedel-Crafts reakcióban

### 7.3.2. Diels-Alder reakció

Az elektronhiányos, de aromás jellegű 2-piron hatékony dién partner Diels-Alder reakciókban, és így alkalmas több funkcionális hordozó királis biciklusos építőkövek előállítására.

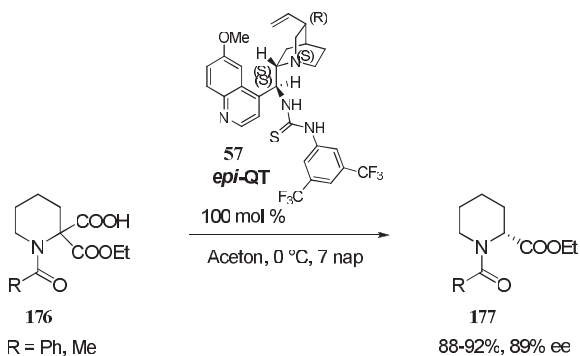
Deng és munkatársai 3-hidroxi-2-piron (**165**) és különböző dienofilek Diels-Alder reakcióját vizsgálták [72]. Két különböző katalizátorcsalád alkalmazásával (PHN-Q (**169**) és –QD (**167**), a természetes kinin és kinidin feniléter típusú származékai, a kinolin gyűrűn szabad OH-csoporttal, valamint az eddig alkalmazott tiokarbamid-típusú katalizátorok) elérték, hogy a diaszeteroszelektivitás mértéke eltolható legyen, miközben az enantioszelektivitás mértéke végig magas marad.



56. ábra. Diasztereoselektív Diels-Alder reakció különböző katalizátorok felhasználásával

### 7.3.3. Aszimmetrikus dekarboxilezési reakció

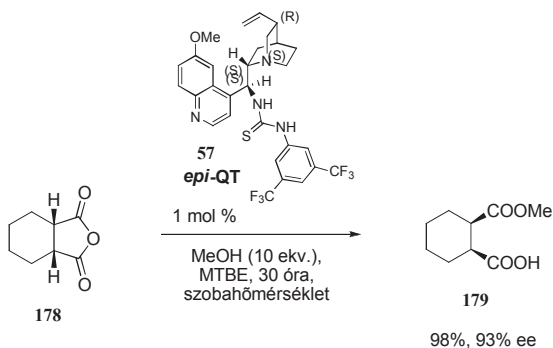
Rouden és munkatársai megfigyelték, hogy az **176** N-acilezett  $\alpha$ -amino-malonsav főlésztereinek származékai alkalmas szubsztrátok **177** aminosav származékok előállítására dekarboxilezési-protonálási reakcióban. A kinin tiokarbamid származékát mint királis bázist ekvimoláris mennyiségben kellett alkalmazni acetonban, valamint a reakció elég lassú volt [75].



59. ábra. Aminosavszármazékok előállítása dekarboxilezési reakcióban

### 7.3.4. Ciklusos mezo-anhidridek deszimmetrizálási reakciója

Connon és munkatársai felismerték, hogy a **178** ciklusos mezo-szerkezetű anhidridek könnyedén deszimmetrizálhatók a megfelelő tiokarbamid katalizátor jelenlétében metanollal való felnyitásuk útján. A folyamat nagy előnye, hogy csak 1 mol% katalizátort igényel, és szobahőmérsékleten lejátszódik [76].



60. ábra. Ciklusos mezo-anhidridek aszimmetrikus gyűrűnyitási reakciója

## 8. Kísérleti rész

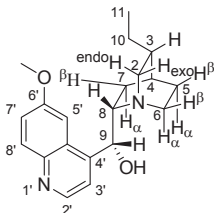
### 8.1. A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok

A mágneses magrezonancia spektrumokat (NMR) Bruker DRX-500 (500 MHz, a méréseket és szerkezetmeghatározást Dr. Csámpai Antal végezte), Varian Unity-Inova 400 (400 MHz, a méréseket Dr. Tárkányi Gábor végezte), illetve Varian 200 MHz Gemini készüléken vettük fel. Belső standardként tetrametilszilánt (TMS;  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR), illetve ammóniát ( $^{15}\text{N}$ -NMR) alkalmaztunk. A cinkona alkaloidokból képzett katalizátorok  $^{15}\text{N}$ -NMR kémiai eltolódásait  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC kísérlettel határoztuk meg. A jelek hozzárendelését 2D-COSY, 2D-HSC, 2D-HMBC és DNOE mérésekkel erősítettük meg. Az infravörös spektrumokat Nicolet Avatar 320 FT-IR spektrofotométerrel vettük fel. A pontos tömeget (HR-MS) VG ZAB2-SEQ tandem tömegspektrométerrel határoztuk meg (a méréseket Gömöry Ágnes végezte). Az elemanalízis Fisons EA 1108 készüléken történt. Az oszlopkromatográfiához Merck Silica Gel 60-at, míg a Flash kromatográfiához Merck Silica Gel 60H-t használtunk. A folyadékkromatográfiás vizsgálatokat Waters 600 és Waters 996 Photodiode Array Detector készülékekből összeállított kromatográfiás készüléken végeztük. Az enantiomerfelesleg megállapításához Chiralpak AD oszlopot (0,46 cm  $\times$  25 cm) alkalmaztuk. A forgatóképesség-méréseket AA-10R típusú polariméteren történtek. A gázkromatográfiás analízisekhez lángionizációs detektorral ellátott Agilent-6850 készüléket használtuk, HP-1 és HP-5 oszlopokkal.

A kísérletek során felhasznált kiindulási anyagokat a Flukatól és az Aldrich Inc.-től rendeltük, a kereskedelembe nem kapható alapanyagokat a szakirodalom alapján állítottuk elő. Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrol származékokat az irodalomban leírt módszerrel készítettük, és minden esetben megtisztítottuk a *Z*-izomerektől. A pirrolil-metilén-trifenil-foszforán és az *N,N'*-karbonil-dipirrol előállítására az irodalmi eljárások módosított változatait alkalmaztuk. A racém Michael-adduktok előállítására a **24**-es számú katalizátor racém elegyét használtuk fel. Az oldószereket a Reanaltól és a Mercktől szereztük be. A vízmentes THF-et nátrium/benzofenonról, a diklór-metánt, terc-butanolt kalcium-hidridről desztilláltuk.

## 8.2. A leírt vegyületek előállítása és jellemzése

### 8.2.1.1. 10,11-Dihidrokinin (51)

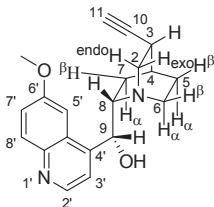


A kinint metanolban oldjuk (**29**; 40,0 g; 154 mmol) majd 10%-os Pd/C katalizátort (0,400 g) adunk az oldathoz. Szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson erős kevertetés mellett hidrogént buborékoltatunk át az oldaton. A reakciót vékonyrétegen követjük (szilika; eluens: MeOH:EtOAc:cc.NH<sub>3</sub>(aq) = 50:50:1). A reakció lejártszódása

után a Pd/C katalizátort celiten kiszűrjük, majd a metanolt vákuumban lepároljuk. A nyerstermék EtOAc-ból történő átkristályosításával nyerjük a fehér kristályokat. A termelés 92%-os.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *T* = 298 K,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  = 7,26 ppm)  $\delta$  8,39 (d; *J* = 4,8 Hz; 1H; H-2'); 7,84 (d; *J* = 9,8 Hz; 1H; H-8'); 7,43 (d; *J* = 4,4 Hz; 1H; H-3'); 7,24 (br s; 1H; H-7'); 7,21 (d; *J* = 3,0; 1H; H-5'); 5,72 (br s; 1 H; OH); 5,47 (d; *J* = 3,6 Hz; 1H; H-8); 3,85 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,42 (br m; 1H; H-6 $\alpha$ ); 3,03 (br s; 1H; H-9); 2,96 (br m; 1H; H-2-exo); 2,55 (br m; 1H; H-6 $\beta$ ); 2,32 (br dd; 1H; H-2-endo); 1,75-1,62 (átfedő jel; 3H; H-5 $\beta$ ; H-4; H-7 $\alpha$ ); 1,40-1,30 (átfedő jel; 3H; H-5 $\alpha$ ; H-7 $\beta$ ; H-3); 1,56 (br m; 1H; H-4); 1,53 (részlegesen átfedő jel; 1H; H-5 $\beta$ ); 1,53 (ddd; *J* = 13,3; 10,4; 2,7 Hz; 1H; H-7 $\beta$ ); 1,17 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,75 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

### 8.2.1.2. 10,11-Didehidrokinin (54)



A kinint (**29**; 3,24g; 10,0mmol) 60 mL kloroformban oldjuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd lassan hozzácepegetünk brómot (3,20 g; 20,0 mmol) kloroformos oldatban. A hozzáadagolás után hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni az oldatot. Szobahőmérsékleten még két órát kevertetjük az elegyet. A

szerves fázist telített nátrium-szulfít oldattal ( $2 \times 50$  mL) kirázzuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk. A termelés 75%-os.

A nyerstermék (3,63 g, ~7,5 mmol) tisztítás nélkül feloldjuk 3 mL vízmentes *tert*-butanolban, majd kálium-*tert*-butilátot (3,37 g; 30 mmol) adunk hozzá és argon atmoszférában, 80°C-on 3 óráig kevertetjük. A reakció elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd vízzel hígítjuk. A reakció elegyhez telített nátrium-hidrogénkarbonátos oldatot adunk és kloroformmal ( $3 \times 50$  mL) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A tisztaságot vékonyrétegen vizsgáljuk (szilika; eluens: MeOH:EtOAc:cc.NH<sub>3</sub>(aq) = 50:50:1), a terméket megfelelő tisztasággal kapjuk ahhoz, hogy további reakcióban tisztítás nélkül felhasználjuk. A termelés 91%-os.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 298$  K,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)  $\delta$  8,56 (d;  $J = 4,4$  Hz; 1H; H-2'); 7,93 (d;  $J = 9,2$  Hz; 1H; H-8'); 7,46 (d;  $J = 4,4$  Hz; 1H; H-3'); 7,30 (m; 1H; H-7'); 7,22 (d;  $J = 2,4$ ; 1H; H-5'); 5,47 (d;  $J = 4,0$  Hz; 1H; H-8); 3,89 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,33 (br m; 1H; H-9); 3,14 (m; 1H; H-2); 2,88-2,81 (m; 1H; H-2); 2,58 (br m; 1H; H-6); 2,52-2,46 (br m; 1H; H-6); 1,98 (br s; 1H; H-11); 1,53 (részlegesen átfedő jel; 1H; H-5 $\beta$ ); 1,93 (m; 1H; H-4); 1,85-1,64 (m; 3H; H-5; H-7); 1,46-1,35 (m; 1H; H-5) ppm.

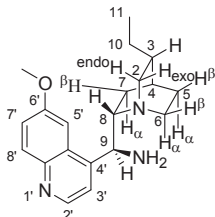
### 8.2.2. Általános módszer 9-amino-(9-dezoxi)cinkonák előállítására, a 9-amino-(9-dezoxi)epi-10,11-dihidrokinin (52) példáján

A 10,11-dihidrokinint (**51**; 3,26 g, 10,0 mmol) és a trifenilfoszfánt (3,15 g, 12,0 mmol) feloldjuk 50 mL száraz THF-ben, és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Kevertetés mellett csepegtetjük hozzá a diizopropil-azodikarboxilátot (DIAD; 2,43 g, 12,0 mmol). A difenilfoszforilazidot (3,30g, 12,0 mmol) 20 mL száraz THF-ben oldjuk fel, majd cseppenként adagoljuk 0 °C-on a reakcióelegyhez. A hozzáadagolás után hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 2 órán át 50 °C-on kevertetjük. Az 50 °C-os oldathoz trifenilfoszfánt (**35**; 3,41g; 13,0 mmol) adunk és a gázfejlődés befejeződéséig keverés mellett ezen a hőmérsékleten tartjuk az elegyet. Megvárjuk, amíg az oldat szobahőmérsékletre hűl, 1 mL vizet adunk hozzá és 3 órát kevertetjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a párlási maradékot 50 mL diklórmetánban feloldjuk, majd 50 mL 10%-os sósavval extraháljuk. A vizes fázist további diklórmetán részletekkel ( $4 \times 50$  mL) mossuk. Ezután a vizes fázist átlúgosítjuk tömény



ammóniaoldat hozzáadásával, ezután diklórmétánnal (4 × 50 mL) extraháljuk, majd a szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc/MeOH/cc.NH<sub>3</sub>(aq.) = 50:50:1).

#### 8.2.2.1. 9-Amino-(9-dezoxi)epi-10,11-dihidrokinin (52)



Sárga viszkózus olaj. Termelés: 71%.  $\alpha^23_D = +71,69^\circ$  ( $c=31,57$  CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $T = 310$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  8,69 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-2'); 7,97 (d;  $J = 9,3$  Hz; 1H; H-8'); 7,69 (br s; 1H; H-5'); 7,61 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-3'); 7,45 (dd;  $J = 9,3; 2,6$  Hz; 1H; H-7'); 4,72 (d;  $J = 11,0$  Hz; 1H; H-9); 4,00 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,32 (dddd;  $J = 15,6; 10,5; 7,8; 2,3$  Hz; 1H; H-6); 3,28 (dd;  $J = 13,6; 9,9$  Hz; 1H; H-2-exo); 3,16 (pseudo q;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-8); 2,79 (ddd;  $J = 15,6; 13,8; 4,9$  Hz; 1H; H-6 $\alpha$ ); 2,56 (ddd;  $J = 13,6; 4,7; 2,3$  Hz; 1H; H-2-endo); 1,60 (részlegesen átfedő jel; 1H; H-5 $\alpha$ ); 1,60 (dd;  $J = 13,3; 10,4$  Hz; 1H; H-7 $\alpha$ ); 1,56 (br m; 1H; H-4); 1,53 (részlegesen átfedő jel; 1H; H-5 $\beta$ ); 1,53 (ddd;  $J = 13,3; 10,4; 2,7$  Hz; 1H; H-7 $\beta$ ); 1,47 (br m; 1H; H-3); 1,35 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,85 (t;  $J = 7,3$  Hz; 3H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $T = 310$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  158,8 (C-6'); 148,3 (C-4'); 147,5 (C-2'); 144,2 (C-8a'); 130,6 (C-8'); 129,4 (C-4a'); 122,3 (C-7'); 120,2 (C-3'); 102,1 (C-5'); 62,2 (C-8); 57,8 (C-2); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 51,9 (C-9); 40,8 (C-6); 37,8 (C-3); 28,6 (C-5); 27,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,8 (C-7); 25,7 (C-4); 11,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm;

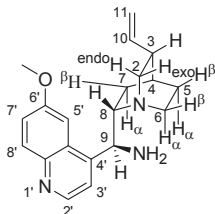
<sup>15</sup>N-NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $T = 310$  K,  $\delta_{NH_3} = 0$  ppm)  $\delta$  25 (kinuklidin-N); 293 (kinolin-N); NH<sub>2</sub> nem detektálható a mérés körülményei között.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1622, 1507, 1473, 1433, 1265, 1032, 915, 737, 635 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (EI) a pontos tömeget a C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O képlet alapján számítva: [M]<sup>+</sup> 325,2154; mért: 325,2160

Elemanalízis: számított: C, 73,81; H, 8,36; N, 12,91; O, 4,92. Mért: C, 73,75; H, 8,33; N, 12,75.

#### 8.2.2.2. 9-Amino-(9-dezoxi)-epikinín (46)



Sárga viszkózus olaj. Termelés: 71%.

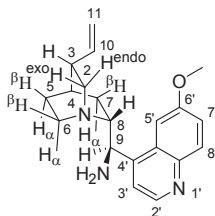
$\alpha_D^{23} = +71,69^\circ$  ( $c=31,57$  CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $T = 298$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  8,69 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-2'); 7,97 (d;  $J = 9,5$  Hz; 1H; H-8'); 7,68 (br s; 1H; H-5'); 7,61 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-3'); 7,45 (dd;  $J = 9,2$ ; 2,6 Hz; 1H; H-7'); 5,88 (m; 1H; H-10); 4,99 (m; 2H; H-11) 4,72 (d;  $J = 11,0$  Hz; 1H; H-9); 4,00 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,32 (m; 1H; H-6); 3,28 (m; 1H; H-2-exo); 3,18 (m; 1H; H-8); 2,83 (m; 1H; H-6 $\alpha$ ); 2,34 (m; 1H; H-2-endo); 1,60 (m; 4H; H-5; H-7; H-4; H-3); 1,47 (br m; 1H; H-3); 0,79 (m; 1H; H-7) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $T = 298$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  159,9 (C-6'); 149,4 (C-4'); 148,6 (C-2'); 145,1 (C-8a'); 143,1 (C-10); 131,7 (C-8'); 130,5 (C-4a'); 123,5 (C-7'); 121,3 (C-3'); 115,0 (C-11); 103,1 (C-5'); 63,4 (C-8); 57,3 (C-2); 56,4 (OCH<sub>3</sub>); 52,5 (C-9); 41,9 (C-6); 41,2 (C-3); 29,1 (C-5); 29,0 (C-7); 27,2 (C-4) ppm;

HRMS (EI) a pontos tömeget a C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O képlet alapján számítva: [M]<sup>+</sup> 323,1998; mért: 323,2000

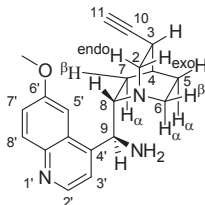
#### 8.2.2.3. 9-Amino-(9-dezoxi)-epikinidin (47)



Sárga viszkózus olaj. Termelés: 46%.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 298$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  8,78 (d;  $J = 4,4$  Hz; 1H); 8,01 (d;  $J = 9,2$  Hz; 1H; H-8'); 7,57 (br s; 1H; H-5'); 7,52 (d;  $J = 4,8$  Hz; 1H; H-3'); 7,36 (dd;  $J = 9,2$ ; 2,6 Hz; 1H; H-7'); 6,98-5,78 (m; 1H; CH=CH<sub>2</sub>); 5,11-5,01 (m; 2H; CH=CH<sub>2</sub>); 4,67 (d;  $J = 10$  Hz; 1H; H-9); 3,95 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,03-2,90 (m; 5H; H-2; H-6; H-8); 2,29 (br s; 3H; CNH<sub>2</sub>; H-3); 1,6-1,48 (m; 3H; H-4; H-5); 1,18-1,07 (m; 1H; H-7 $\alpha$ ); 1,00-0,87 (m; 1H; H-7 $\beta$ ) ppm.

#### 8.2.2.4. 9-Amino-(9-dezoxi)-epi-10,11-didehidrokinin (55)



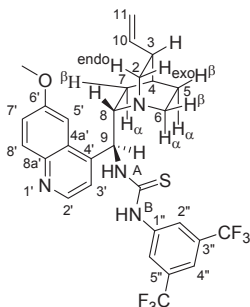
Sárga viszkózus olaj. Termelés: 66%.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 298\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  8,73 (d;  $J = 4,8\text{ Hz}$ ; 1H; H-2'); 8,05 (d;  $J = 9,4\text{ Hz}$ ; 1H); 7,67 (br s; 1H); 7,81 (d;  $J = 4,4\text{ Hz}$ ; 1H); 7,40 (dd;  $J = 9,4$ ; 2,6 Hz; 1H); 4,59 (d,  $J = 9,4\text{ Hz}$ , 1H); 3,98 (s; 3H); 3,39-2,53 (m; átfedő jelek; 6H); 2,04-1,50 (m; átfedő jelek 8H) ppm.

### 8.2.3. Általános eljárás tiokarbamid-csoportot tartalmazó katalizátorok előállítására a 9-amino-(9-dezoxi)-epi-10,11-dihidrokinin példáján

A 9-amino(9-dezoxi)epi-10,11-dihidrokinin (**52**; 2,20 g, 6,8 mmol) száraz THF-es (20 mL) oldatához lassan, szobahőmérsékleten 3,5-bisz(trifluormetil)fenil-izotiocianát (**56**; 1,84 g, 6,8 mmol) száraz THF-es (10 mL) oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, eluens:  $\text{EtOAc/MeOH/cc.NH}_3(\text{aq.}) = 300:5:1$ ).

#### 8.2.3.1. N-(3'',5''-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepikinin-9-il)-tiokarbamid (57, *epi-QT*)



Fehér, amorf, szilárd anyag. Termelés: 88%.

$\alpha_{\text{D}}^{23} = -127,9^\circ$  ( $c = 29,71\text{ CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )

$\delta$  8,68 (d;  $J = 4,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-2''); 8,11 (br s; 2H; H-2''); 8,07 (br d;  $J = 2,6\text{ Hz}$ ; 1H; H-5''); 7,95 (d;  $J = 9,3\text{ Hz}$ ; 1H; H-8''); 7,59 (br s; 1H; H-4''); 7,55 (d;  $J = 4,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-3''); 7,44 (dd;  $J = 9,3$ ; 2,6 Hz; 1H; H-7''); 6,32 (d;  $J = 11,0\text{ Hz}$ ; 1H; H-9); 5,84 (ddd;  $J = 17,2$ ; 10,5; 6,2 Hz; 1H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,02 (dt;  $J = 10,5$ ; 1,5 Hz; 1H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4,98 (dt;  $J = 17,2$ ; 1,5 Hz; 1H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4,03 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 3,56 (dddd;  $J = 15,6$ ; 10,5; 7,8; 2,3 Hz; 1H; H-6 $\alpha$ ); 3,39 (br pseudo q;  $J = 10,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-8); 3,29 (dd;  $J = 13,6$ ; 9,9 Hz; 1H; H-2-exo); 2,82 (ddd;  $J = 15,6$ ; 13,8; 4,9 Hz; 1H; H-6);

2,79 (ddd;  $J = 13,6; 4,7; 2,3$  Hz; 1H; H-2-endo); 2,36 (br m; 1H; H-3); 1,70 (átfedés br m; 2H; H-5  $\alpha$  és H-5 $\beta$ ); 1,63 (br m; 1H; H-4); 1,45 (ddd;  $J = 13,3; 10,4; 2,7$  Hz; 1H; H-7  $\beta$ ); 0,89 (dd;  $J = 13,3; 10,4$  Hz; 1H; H-7  $\alpha$ ) ppm;

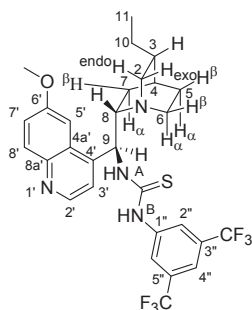
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310$  K,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)  $\delta$  181,6 (C=S); 158,7 (C-6'); 147,3 (C-2''); 146,6 (C-4'); 144,2 (C-8a'); 142,0 (C-1''); 141,5 (CH=CH<sub>2</sub>); 131,8 (q;  $^2J_{\text{CF}} = 33,0$  Hz; C-3''); 130,3 (C-8''); 129,2 (C-4a'); 123,6 (q;  $^1J_{\text{CF}} = 272,2$  Hz; CF<sub>3</sub>); 122,7 (C-7''); 122,6 (C-2''); 120,2 (C-3''); 116,9 (sept;  $^3J_{\text{CF}} = 3,7$  Hz; C-4''); 114,0 (CH=CH<sub>2</sub>); 103,3 (C-5'); 60,7 (C-8); 55,8 (C-2); 55,5 (OCH<sub>3</sub>); 55,4 (C-9); 41,8 (C-6); 39,7 (C-3); 27,8 (C-4); 27,7 (C-5); 25,9 (C-7) ppm;

$^{15}\text{N}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310$  K,  $\delta_{\text{NH}_3} = 0$  ppm)  $\delta$  25 (kinuklidin-N); 294 (kinolin-N); 131 (N<sub>A</sub>); 125 (N<sub>B</sub>) ppm;

IR (KBr) 1623, 1510, 1474, 1384, 1278, 1179, 1133, 850, 683  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI) a pontos tömeg a  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$  képlet alapján számolva:  $[\text{M}]^+ 594,1888$ ; Mért: 594,1878.

#### 8.2.3.2. N-(3'',5''-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)-tiokarbamid (58, epi-DHQT)



Fehér, amorf, szilárd anyag. Termelés: 88%.

$\alpha_{\text{D}}^{23} = -124,6^\circ$  ( $c=29,83$   $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310$  K,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)  $\delta$  8,69 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-2''); 8,11 (br s; 2H; H-2''); 8,08 (br d;  $J = 2,6$  Hz; 1H; H-5''); 7,96 (d;  $J = 9,3$  Hz; 1H; H-8''); 7,59 (br s; 1H; H-4''); 7,57 (d;  $J = 4,7$  Hz; 1H; H-3''); 7,44 (dd;  $J = 9,3; 2,6$  Hz; 1H; H-7''); 6,33 (d;  $J = 11,0$  Hz; 1H; H-9); 4,03 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,57 (dddd;  $J = 15,6; 10,5; 7,8; 2,3$  Hz; 1H; H-6  $\alpha$ ); 3,37 (pszeudo q;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-8); 3,29 (dd;  $J =$

13,6; 9,9 Hz; 1H; H-2-exo); 2,82 (ddd;  $J = 15,6; 13,8; 4,9$  Hz; 1H; H-6  $\beta$ ); 2,53 (ddd;  $J = 13,6; 4,7; 2,3$  Hz; 1H; H-2-endo); 1,70 (átfedés br m; 2H; H-5 $\alpha$  és H-5  $\beta$ ); 1,53 (br m; 1H; H-3); 1,40 (br m; 1H; H-4); 1,38 (ddd;  $J = 13,3; 10,4; 2,7$  Hz; 1H; H-7  $\beta$ ); 1,32 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,86 (t;  $J = 7,3$  Hz; 3H; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,70 (dd;  $J = 13,3; 10,4$  Hz; 1H; H-7 ) ppm;

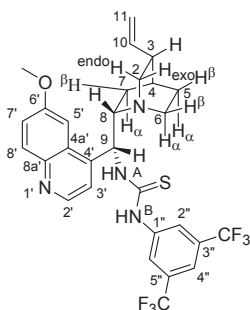
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  181,6 (C=S); 158,7 (C-6'); 147,3 (C-2'); 146,7 (C-4'); 144,2 (C-8a'); 142,1 (C-1''); 131,8 (q;  $^2J_{\text{CF}} = 33,0\text{ Hz}$ ; C-3''); 130,3 (C-8'); 129,2 (C-4a'); 123,6 (q;  $^1J_{\text{CF}} = 272,2\text{ Hz}$ ;  $\text{CF}_3$ ); 122,7 (koaleszcens vonalak; C-2'' és C-7''); 120,2 (C-3'); 116,9 (br;  $^3J_{\text{CF}} = 3,7\text{ Hz}$ ; C-4''); 103,3 (C-5'); 60,6 (C-8); 57,5 (C-2); 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,3 (C-9); 41,9 (C-6); 37,4 (C-3); 28,3 (C-5); 27,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25,7 (C-7); 25,5 (C-4); 11,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;

$^{15}\text{N}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{NH}_3} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  25 (kinuklidin-N); 294 (kinolin-N); 131 ( $\text{N}_\text{A}$ ); 125 ( $\text{N}_\text{B}$ ) ppm;

IR (KBr) 1623, 1510, 1474, 1385, 1278, 1181, 1135, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI) a pontos tömeg a  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$  képlet alapján számolva:  $[\text{M}]^+$  596,2045; Mért: 596,2038.

### 8.2.3.3. N-(3'',5''-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxikinín-9-il)-tiokarbamid (60, QT)



Fehér, amorf, szilárd anyag. Termelés: 67%.

$\alpha_{\text{D}}^{25} = +28,5^\circ$  ( $c=29,83\text{ CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  8,70 (d;  $J = 4,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-2''); 8,16 (br d;  $J = 2,6\text{ Hz}$ ; 1H; H-5'); 8,00 (br s; 2H; 2H-2''); 7,95 (d;  $J = 9,3\text{ Hz}$ ; 1H; H-8'); 7,61 (br s; 1H; H-4''); 7,58 (d;  $J = 4,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-3'); 7,42 (dd;  $J = 9,3, 2,6\text{ Hz}$ ; 1H; H-7''); 6,83 (d;  $J = 11,0\text{ Hz}$ ; 1H; H-9); 6,04 (ddd;  $J = 17,2, 10,5, 6,2\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,12 (dt;  $J = 10,5, 1,5\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,09 (dt;  $J = 17,2, 1,5\text{ Hz}$ ; 1H;

$\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4,02 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 3,69 (br pseudo q;  $J = 10,7\text{ Hz}$ ; 1H; H-8); 3,13 (dddd;  $J = 15,6, 10,5, 7,8, 2,3\text{ Hz}$ ; 1H; H-6  $\alpha$ ); 3,02 (dd;  $J = 13,6, 9,9\text{ Hz}$ ; 1H; H-2-exo); 2,71 (ddd;  $J = 13,6, 4,7, 2,3\text{ Hz}$ ; 1H; H-2-endo); 2,57 (ddd;  $J = 15,6, 13,8, 4,9\text{ Hz}$ ; 1H; H-6  $\beta$ ); 2,35 (br m; 1H; H-3); 2,09 (közeli csatolás m; 1H; H-7  $\beta$ ); 2,05 (közeli csatolás m; 1H; H-7  $\alpha$ ); 1,96 (részleges jel átfedés; 1H; H-5  $\alpha$ ); 1,88 (pszeudo sext;  $J = 3,3\text{ Hz}$ ; 1H; H-4); 1,60 (részleges jel átfedés; 1H; H-5  $\beta$ ) ppm;

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  182,6 (C=S); 158,9 (C-6'); 147,4 (C-2'); 146,4 (C-4'); 144,5 (C-8a'); 141,9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 141,5 (C-1''); 131,9 (q;  $^2J_{\text{CF}} = 33,0\text{ Hz}$ ; C-3''); 130,3 (C-8'); 129,1 (C-4a'); 123,6 (q;  $^1J_{\text{CF}} = 272,2\text{ Hz}$ ;  $\text{CF}_3$ ); 123,0 (C-2''); 122,9 (C-7''); 119,7 (C-3'); 117,2 (br signal;  $^3J_{\text{CF}} = 3,7\text{ Hz}$ ; C-4''); 114,0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 103,2

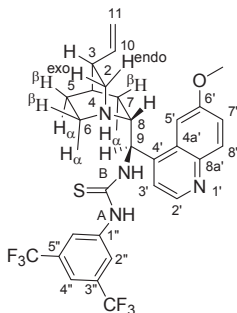
(C-5'); 59,1 (C-8); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 55,7 (C-2); 54,2 (C-9); 41,8 (C-6); 39,8 (C-3); 28,0 (C-4); 27,3 (C-5); 24,4 (C-7) ppm;

<sup>15</sup>N-NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD, *T* = 310 K,  $\delta_{\text{NH}_3}$  = 0 ppm)  $\delta$  27 (kinuklidin-N); 293 (kinolin-N); 128 (N<sub>A</sub>); 124 (N<sub>B</sub>) ppm;

IR (KBr) 1623, 1542, 1513, 1474, 1385, 1278, 1178, 1134, 955, 847, 681 cm<sup>-1</sup>;

MS (FAB) Számított tömeg a C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS képlet alapján [M+H]<sup>+</sup> 595; Mért: 595; HRMS (EI) a pontos tömeg a C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS képlet alapján számítva [M-F]<sup>+</sup> 575,1904; Mért: 575,1892.

#### 8.2.3.4. N-(3'',5''-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxepikinidin-9-il)-tiokarbamid (61, *epi*-QDT)



Fehér, amorf, szilárd anyag. Termelés: 69%.

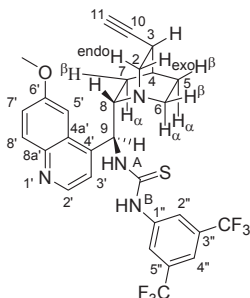
$\alpha_D^{25} = +225,0^\circ$  (*c* = 29,70 CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, *T* = 310 K,  $\delta_{\text{TMS}}$  = 0 ppm)  $\delta$  8,67 (d; *J* = 4,7 Hz; 1H; H-2''); 8,11 (br s; 2H; 2H-2''); 8,03 (br d; *J* = 2,6 Hz; 1H; H-5''); 7,94 (d; *J* = 9,3 Hz; 1H; H-8''); 7,59 (br s; 1H; H-4''); 7,56 (d; *J* = 4,7 Hz; 1H; H-3''); 7,43 (dd; *J* = 9,3; 2,6 Hz; 1H; H-7''); 6,35 (d; *J* = 11,0 Hz; 1H; H-9); 5,96 (ddd; *J* = 17,2; 10,5; 6,2 Hz; 1H; CH=CH<sub>2</sub>); 5,22 (dt; *J* = 10,5; 1,5 Hz; 1H; CH=CH<sub>2</sub>); 5,15 (dt; *J* = 17,2; 1,5 Hz; 1H; CH=CH<sub>2</sub>); 4,03 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,04 (dd; *J* = 13,6; 9,9 Hz; 1H; H-2-exo); 3,34 (ddd; *J* = 13,6; 4,7; 2,3 Hz; 1H; H-2-endo); 3,33 (pseudo q; *J* = 10,7 Hz; 1H; H-8); 3,01 (m; 2H; H-6  $\alpha$  és H-6 $\beta$ ); 2,37 (br m; 1H; H-3); 1,63 (br m; 1H; H-4); 1,60 (átfedés br m; 2H; H-5  $\alpha$  és H-5 $\beta$ ); 1,23 (ddd; *J* = 13,3; 10,4; 2,7 Hz; 1H; H-7 $\beta$ ); 1,03 (dd; *J* = 13,3; 10,4 Hz; 1H; H-7  $\alpha$ ) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD, *T* = 310 K,  $\delta_{\text{TMS}}$  = 0 ppm)  $\delta$  181,7 (C=S); 158,6 (C-6'); 147,3 (C-2''); 146,9 (C-4''); 144,2 (C-8a'); 142,1 (C-1''); 140,8 (CH=CH<sub>2</sub>); 131,8 (q; <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33,0 Hz; C-3''); 130,2 (C-8''); 129,2 (C-4a'); 123,7 (q; <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272,2 Hz; CF<sub>3</sub>); 122,9 (C-2''); 122,7 (koaleszcens vonalak; C-3' és C-7''); 116,9 (br; <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,7 Hz; C-4''); 114,3 (CH=CH<sub>2</sub>); 103,8 (C-5''); 60,7 (C-8); 55,5 (OCH<sub>3</sub>); 54,6 (C-9); 49,2 (C-6); 47,6 (C-2); 39,2 (C-3); 27,7 (C-4); 26,4 (C-5); 25,5 (C-7) ppm;

$^{15}\text{N}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $T = 310\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{NH}_3} = 0\text{ ppm}$ ) 25 (kinuklidin-N); 294 (kinolin-N); 131 ( $\text{N}_\text{A}$ ); 124 ( $\text{N}_\text{B}$ ) ppm;  
 IR (KBr) 1622, 1511, 1475, 1384, 1278, 1172, 1131, 1033, 886, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS (EI) a pontos tömeget a  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$  képlet alapján számítva  $[\text{M}]^+$  594,1888;  
 Mért: 594,1878.

#### 8.2.3.5. N-(3'',5''-bisz(trifluormetil)-fenil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-didehidrokinin-9-il)-tiokarbamid (59, *epi*-DDHQT)



Halvány sárga, amorf, szilárd anyag. Termelés: 60%.

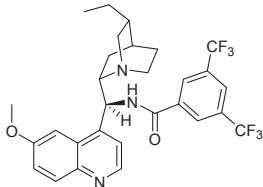
$\alpha^{25}_\text{D} = -5^\circ (c=1,00\text{ CHCl}_3)$ ;

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 298\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ ) 8,78 (d;  $J = 4,4\text{ Hz}$ ; 1H); 8,06 (d;  $J = 9,0\text{ Hz}$ ; 1H); 7,72 (br s; 2H); 7,66--7,16 (átfedő jelek, m; 6H); 5,44 (br d; 1H); 4,00 (s; 3H); 3,34--3,08 (átfedő jelek; m; 3H); 2,76--2,47 (átfedő jelek m; 3H); 2,06 (d;  $J = 2,6\text{ Hz}$ ; 1H); 1,87--1,80 (br m; 1H); 1,64--1,50 (átfedő jelek m; 2H); 1,00-0,913 (br m; 1H) ppm

IR (KBr) 1623, 1578, 1515, 1474, 1388, 1278, 1243, 1177, 1131, 682  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI): a pontos tömeget a  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$  összegképlet alapján számítva  $[\text{M}]^+$  592.5984; A mérés során kapott: 592.5976.

#### 8.2.3.6. N-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)-3'',5''-bisz(trifluormetil)-benzamid (64, *epi*-QA)



9-amino-(9-dezoxi)epi-10,11-dihidrokinint (**52**; 1,63 g, 5,00 mmol) oldunk 30 mL vízmentes diklórmétánban és trietilamint (0,51 g; 5,00 mmol) adunk hozzá. Az oldatot  $0^\circ\text{C}$ -ra hűtjük és erős keverés mellett hozzáadagoljuk az 3,5-bisz(trifluormetil)-benzoiilkloridot (**63**; 1,38g, 5,00mmol).

Az adagolás befejezése után hagyjuk a reakció elegyet szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót vékonyrétegen követjük (szilika, eluens aminra:  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}:\text{cc.NH}_3(\text{aq.}) = 50:50:1$ ; eluens termékre  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}:\text{cc.NH}_3(\text{aq.}) = 300:5:1$ ). 2 nap után a reakcióelegyet bepároltuk. Majd diklórmétánban felvettük és tömény ammóniával extraháltuk. A diklórmétános fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, ezután

vákuumban bepároltuk. A nyerste­méket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilika; eluens: EtOAc/MeOH/cc.NH<sub>3</sub>(aq.) = 300:5:1). A terméket metilciklohexánból átkristályosítva nyertük a fehér, szilárd terméket.

Termelés 57%-os volt.

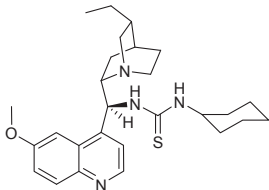
Fehér kristályos anyag; op: 109 °C;  $\alpha_D^{25} = -108^\circ$  ( $c = 1,00$  CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.69 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.70-3.45 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 6H), 1.48-1.34 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  166.4, 160.1, 148.3, 146.6, 145.2, 137.9, 132.8 (q,  $J = 33.7$  Hz), 131.5, 129.5, 129.4, 125.9, 124.6 (q,  $J = 272$  Hz), 123.9, 121.3, 103.2, 59.7, 58.6, 56.4, 51.5, 42.5, 38.3, 29.2, 28.5, 27.7, 26.5, 12.4 ppm;

IR (KBr): 2930; 1641; 1622; 1509; 1304; 1280; 1176; 1133; 682 cm<sup>-1</sup>

HRMS (EI): a pontos tömeg a C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján számítva: [M]<sup>+</sup> 565.2164; A mérés során kapott: 565.2167.

#### 8.2.3.7. N-ciklohexil-N'-(9-dezoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-ül)-tiokarbamid (62, *epi*-QCyT)



A 9-amino-(9-dezoxi)epi-10,11-dihidrokinin (**52**; 325 mg, 1,0 mmol) száraz THF-es (2 mL) oldatához lassan, szobahőmérsékleten ciklohexil-izotiocianát (155 mg, 1,1 mmol) száraz THF-es (2 mL) oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket

oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, eluens: EtOAc/MeOH/cc.NH<sub>3</sub>(aq.) = 75:5:1).

A termelés 76%-os. Sárgás, amorf, szilárd anyag.

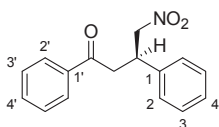
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.74-1.42 (m, 8H), 1.36-1.02 (m, 10H), 0.85-0.75 (m, 4H); ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.5, 148.9, 148.3, 145.1, 131.1, 130.2, 123.7, 121.2, 104.4, 61.6, 58.4, 56.5, 53.8, 42.8, 38.3, 33.7, 29.2, 28.3, 26.7, 26.6, 25.9, 12.3 ppm; IR (KBr)  $\nu$  2930, 2855, 1622, 1533, 1509, 1474, 1240, 1228, 1031 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{25} -131$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); HR-MS (EI) A pontos tömeg a C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>OS képlet alapján számítva [M]<sup>+</sup> 466.2766; Mért: 466.2781.



## 8.2.4. Általános leírát enantioszelektív Michael-addíciós reakcióra nitrometán és kalkonok között a *p*-fluor-kalkon példáján

Toluolt (3,0 mL), *p*-fluor-kalkont (**65b**) (1,13 g; 5,0 mmol) és nitrometánt (1,53 g; 25,0 mmol) mérünk be egy zárható üvegflóba. Ezután tiokarbamid katalizátort (**58**, *epi*-**DHQT**) (298 mg, 0,50 mmol) adunk hozzá, és 122 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, majd a nyerstermékét oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilika, eluens: hexán/EtOAc = 3:1). A Michael-adduktok fehér szilárd anyagok.

### 8.2.4.1. (*R*)-4-Nitro-1,3-difenilbután-1-on (**35**)



(Csak 3 ekvivalens nitrometánt használtunk.) Termelés: 94%.

$\alpha_{\text{D}}^{25} = +26,7^\circ$  ( $c = 26,93$  CHCl<sub>3</sub>, 96% ee);

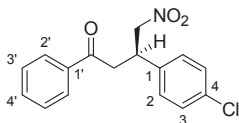
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)  $\delta$  7,93 (d;  $J = 7,9$  Hz; 2H; H-2' és H-6'); 7,59 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H; H-4'); 7,47 (t;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-3' és H-5'); 7,35 (t;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-3 és H-5); 7,31 (d;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-2 és H-6); 7,28 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H; H-4); 4,85 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6$  Hz;  $J_{\text{AX}} = 6,6$  Hz;  $J_{\text{BX}} = 8,1$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,71 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6$  Hz;  $J_{\text{AX}} = 6,6$  Hz;  $J_{\text{BX}} = 8,1$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,25 (br pszeudo quintet;  $J = 7,1$  Hz; 1H; CH); 3,49 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 17,4$  Hz;  $J_{\text{AX}} = 6,5$  Hz;  $J_{\text{BX}} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO); 3,45 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 17,4$  Hz;  $J_{\text{AX}} = 6,5$  Hz;  $J_{\text{BX}} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)  $\delta$  196,8 (C=O); 139,1 (C-1); 136,4 (C-1'); 133,5 (C-4'); 129,0 (C-3,5); 128,7 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 127,8 (C-4); 127,4 (C-2,6); 79,5 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 41,5 (CH<sub>2</sub>CO); 39,3 (CH) ppm;

<sup>15</sup>N-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{\text{NH}_3} = 0$  ppm)  $\delta$  383 (NO<sub>2</sub>) ppm;

Enantiomerfeleltség: 96%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő minor komponens 14,9 min; fő komponens 19,8 min.

#### 8.2.4.2. (R)-3-(4-Klórfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66a)



A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: hexán / EtOAc = 3 : 1). Termelés: 94%.

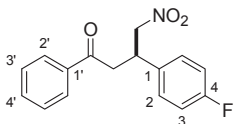
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 300\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  7,92 (d;  $J = 7,9\text{ Hz}$ ; 2H; H-2' and H-6'); 7,59 (t;  $J = 7,2\text{ Hz}$ ; 1H; H-4'); 7,47 (t;  $J = 7,2\text{ Hz}$ ; 2H; H-3' és H-5'); 7,31 (t;  $J = 8,0\text{ Hz}$ ; 2H; H-3 és H-5); 7,24 (d;  $J = 8,0\text{ Hz}$ ; 2H; H-2 és H-6); 4,82 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,1\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 4,67 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,1\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 4,23 (pseudo quintet;  $J = 7,1\text{ Hz}$ ; 1H; CH); 3,46 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 17,4\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,5\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,0\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,43 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 17,4\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,5\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,0\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 300\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta$  196,5 (C=O); 137,6 (C-1); 136,2 (C-1'); 133,7 (C-4'); 132,2 (C-4); 129,2 (C-3,5); 128,9 (C-2,6); 128,7 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 79,3 ( $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 41,3 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 38,7 (CH) ppm;

$^{15}\text{N-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 300\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{NH}_3} = 0\text{ ppm}$ ) 383 ( $\text{NO}_2$ ) ppm;

Enantiomerfelesleg: 95%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254\text{ nm}$ , retenciós idő minor komponens 17,9 min; fő komponens 25,5 min.

#### 8.2.4.3. 3-(4-Fluorfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66b)



Halvány sárga olaj. Termelés: 94%. Az abszolút konfigurációt nem határoztuk meg.

$\alpha_{\text{D}}^{25} = +26,7^\circ$  ( $c=28,73\text{ CHCl}_3$ , 98% ee);

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 300\text{ K}$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$ )  $\delta_{\text{TMS}}$  7,93 (d;  $J = 7,9\text{ Hz}$ ; 2H; H-2' és H-6'); 7,59 (t;  $J = 7,2\text{ Hz}$ ; 1H; H-4'); 7,47 (t;  $J = 7,2\text{ Hz}$ ; 2H; H-3' és H-5'); 7,28 (dd;  $J = 8,7$ ; 5,3 Hz; 2H; H-2 és H-6); 7,03 (t;  $J = 8,7\text{ Hz}$ ; 2H; H-3 és H-5); 4,83 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,1\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 4,67 (ABX;  $J_{\text{AB}} = 12,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{AX}} = 6,6\text{ Hz}$ ;  $J_{\text{BX}} = 8,1\text{ Hz}$ ; 1H;  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 4,24 (br pseudo quintet;  $J = 7,1$

Hz; 1H; CH); 3,46 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO); 3,43 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  196,6 (C=O); 162,2 (d;  $^1J_{CF} = 246,5$  Hz; C-4); 136,3 (C-1'); 134,9 (d;  $^4J_{CF} = 3,7$  Hz; C-1); 133,6 (C-4'); 129,1 (d;  $^3J_{CF} = 8,2$  Hz; C-2,6); 128,8 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 116,0 (d;  $^2J_{CF} = 21,1$  Hz; C-3,5); 79,6 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 41,5 (CH<sub>2</sub>CO); 38,6 (CH) ppm;

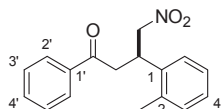
<sup>15</sup>N-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{NH_3} = 0$  ppm)  $\delta$  382 (NO<sub>2</sub>) ppm;

IR (KBr) 1685, 1545, 1512, 1364, 1230, 1162, 840, 685, 557 cm<sup>-1</sup>;

Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub> összegképletre számolt: C, 66,89; H, 4,91; F, 6,61; N, 4,88; O, 16,71. Mért: C, 67,01; H, 5,18; N, 4,79.

Enantiomerfelesleg: 98%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciósi idő minor komponens 16,8 min; fő komponens 23,1 min.

#### 8.2.4.4. 3-(2-Metilfenil)-4-nitro-1-fenilbután-1-on (66c)



Halványsárga olaj. Termelés: 93%. Az abszolút konfigurációt nem határoztuk meg.

$\alpha_D^{25} = +40,06^\circ$  ( $c=28,33$  CHCl<sub>3</sub>, 89% ee);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  7,93 (d;  $J = 7,9$  Hz; 2H; H-2' és H-6'); 7,59 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H; H-4'); 7,47 (t;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-3' és H-5'); 7,14--7,23 (m; 4H; H-2-5); 4,80 (ABX;  $J_{AB} = 12,6$  Hz;  $J_{AX} = 6,6$  Hz;  $J_{BX} = 8,1$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,68 (ABX;  $J_{AB} = 12,6$  Hz;  $J_{AX} = 6,6$  Hz;  $J_{BX} = 8,1$  Hz; CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,55 (br pseudo quintet;  $J = 7,1$  Hz; 1H; CH); 3,49 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO); 3,41 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H; CH<sub>2</sub>CO); 2,49 (s; 3H; CH<sub>3</sub>) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  196,9 (C=O); 137,4 (C-1); 136,5 (C-2,6); 133,5 (C-4'); 131,2 (C-3,5); 128,7 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 127,5 (C-3,5); 126,6 (C-4); 125,4 (C-2,6); 79,0 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 41,6 (CH<sub>2</sub>CO); 34,4 (CH); 19,6 (CH<sub>3</sub>) ppm;

<sup>15</sup>N-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $T = 300$  K,  $\delta_{NH_3} = 0$  ppm)  $\delta$  384 (NO<sub>2</sub>) ppm;

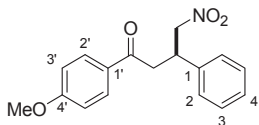
IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1688, 1555, 1449, 1422, 1378, 1265, 896 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (EI) a pontos tömeget a  $C_{17}H_{17}NO_3$  a képlet alapján számítva:  $[M]^+$  283,1208; Mért: 287,1208;

Elemenálízis:  $C_{17}H_{17}NO_3$  összegképletre számított: C, 72,07; H, 6,05; F, 6,61; N, 4,94; O, 16,94. Mért: C, 71,75; H, 6,03; N, 4,87.

Enantiomerfelesleg 89%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő minor komponens 10,7 min; fő komponens 13,3 min.

#### 8.2.4.5. 3-Fenil-4-nitro-1-(4'-metoxifenil)-bután-1-on (66d)



Termelés: 80%. Az abszolút konfigurációt nem határoztuk meg.

$\alpha_D^{25} = +26,6^\circ$  ( $c=29,93$   $CHCl_3$ , 96% ee);

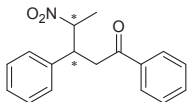
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $T = 300$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  7,91 (d;  $J = 9,0$  Hz; 2H; H-2' és H-6'); 7,35 (t;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-3 és H-5); 7,31 (d;  $J = 7,2$  Hz; 2H; H-2 és H-6); 7,28 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H; H-4); 6,91 (d;  $J = 9,0$  Hz; 2H; H-3' és H-5'); 4,85 (ABX;  $J_{AB} = 12,6$  Hz;  $J_{AX} = 6,6$  Hz;  $J_{BX} = 8,1$  Hz; 1H;  $CH_2NO_2$ ); 4,69 (ABX;  $J_{AB} = 12,6$  Hz;  $J_{AX} = 6,6$  Hz;  $J_{BX} = 8,1$  Hz; 1H;  $CH_2NO_2$ ); 4,22 (br pszeudo quintet;  $J = 7,1$  Hz; 1H; CH); 3,87 (s; 3H;  $OCH_3$ ); 3,42 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H;  $CH_2CO$ ); 3,38 (ABX;  $J_{AB} = 17,4$  Hz;  $J_{AX} = 6,5$  Hz;  $J_{BX} = 8,0$  Hz; 1H;  $CH_2CO$ ) ppm;

$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $T = 300$  K,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)  $\delta$  195.3 (C=O); 163.8 (C-4'); 139.3 (C-1); 130.3 (C-2',6'); 129.5 (C-1'); 129.0 (C-3,5); 127.7 (C-4); 127.4 (C-2,6); 113.8 (C-3',5'); 79.6 ( $CH_2NO_2$ ); 55.5 ( $OCH_3$ ); 41.1 ( $CH_2CO$ ); 39.4 (CH) ppm;

$^{15}N$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $T = 300$  K,  $\delta_{NH_3} = 0$  ppm)  $\delta$  382 ( $NO_2$ ) ppm;

Enantiomerfelesleg 96%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0mL/min,  $\lambda = 254$ nm, retenciós idő minor komponens 30,8 min; fő komponens 47,2 min.

#### 8.2.4.6. 4-Nitro-1,3-difenilpentán-1-on (66e)



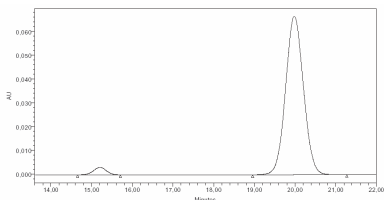
*Transz*-kalkont (208 mg, 1,00 mmol), katalizátort (**58**, 59,7 mg, 0,10 mmol) és nitroetánt (225 mg, 3,00 mmol) oldottunk toluolban (0,6 mL), és az oldatot lezárt edényben kevertettük 41 órán keresztül. A diasztereomereket szétválasztottuk [77] flash kromatográfia alkalmazásával (hexán/Et<sub>2</sub>O = 9 : 1), I. diasztereomer ( $R_f = 0,13$ , 108 mg, 38 %-os kitermelés), II. diasztereomer ( $R_f = 0,20$ , 159 mg, 56 %-os kitermelés); az abszolút konfigurációt nem határoztuk meg.

##### I. diasztereomer:

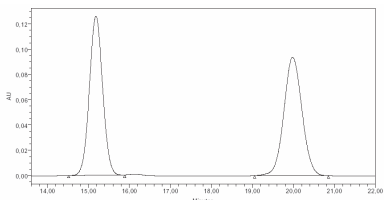
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.94-7.89 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 5H), 4.99 (q,  $J = 6.65$  Hz, 1H), 3.97 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 17.7$ , 6.5 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 17.7$ , 7.2 Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.3, 138.3, 136.8, 133.6, 129.9, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 86.3, 44.9, 40.2, 17.0 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  2933, 1681, 1546, 1450, 1354, 1219, 989, 749, 688, 560 cm<sup>-1</sup>;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő minor komponens 15,2 min; fő komponens 20,0 min.



	RT	Area	% Area	Height
1	15.207	70315	3.34	3166
2	19.982	2034033	96.66	86592



	RT	Area	% Area	Height
1	15.183	2629726	49.81	125877
2	19.981	2673724	50.19	93547

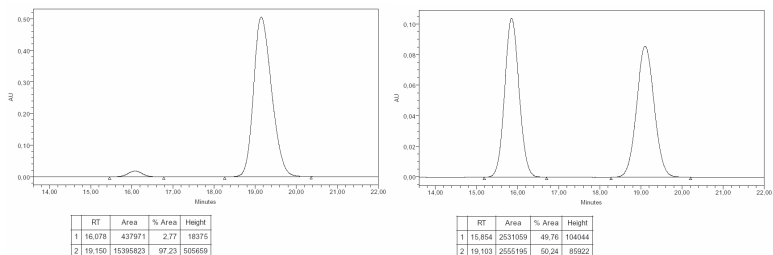
##### II. diasztereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.86-7.81 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), (7.44-7.38 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.89 (qd,  $J = 9.7$ , 6.6 Hz, 1H), 3.94 (dt,  $J = 9.6$ , 4.1 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 17.1$ , 9.5 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 17.1$ , 4.1 Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.7$

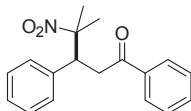
Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.6, 138.5, 136.7, 133.4, 129.1, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 87.4, 45.7, 41.5, 18.0 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  3031, 1688, 1549, 1449, 1389, 1359, 1252, 1216, 981, 751, 703, 691  $\text{cm}^{-1}$ ;

Enantiomerfelesleg: 94%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, retenciós idő minor komponens 16,1 min; fő komponens 19,2 min.



#### 8.2.4.7. 4-Metil-4-nitro-1,3-difenilpentán-1-on (66f)



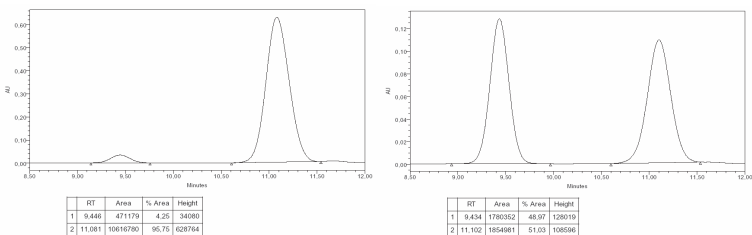
*Transz*-kalkont (208 mg, 1.00 mmol), katalizátort (59,6 mg, 0,10 mmol) és 2-nitropropánt (267 mg, 3.00 mmol) oldottunk toluolban (0.6 mL), és az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük 192 órán keresztül. Az oldószer lepároltuk, és a visszamaradó elegyet kromatográfiás úton tisztítottuk (hexán : EtOAc = 4 : 1). Fehér kristályokat kaptunk (271 mg, kitermelés: 91 %);

$[\alpha]_D^{25} +67$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 92% ee);

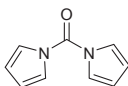
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.83 (m, 2H); 7.56-7.49 (m, 1H); 7.44-7.38 (m, 2H); 7.30-7.19 (m, 5H); 4.15 (dd,  $J$  = 10.3, 3.4 Hz, 1H); 3.66 (dd,  $J$  = 17.2, 10.3 Hz, 1H); 3.27 (dd,  $J$  = 17.2, 3.4 Hz, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.54 (s, 3H); ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.8, 138.1, 136.8, 133.3, 129.4, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 91.4, 49.2, 39.3, 26.3, 22.8 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  3031, 1683, 1553, 1396, 1345, 1237, 1003, 756, 705, 690  $\text{cm}^{-1}$ ;

Enantiomerfelesleg: 92%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, retenciós idő minor komponens 9,2 min; fő komponens 11,1 min.



#### 8.2.4.8. N,N'-karbonil-dipirrol [78] (79)



N,N'-karbonil-diimidazol (8,10 g, 50,0 mmol) és pirrol (9,91 g, 150,0 mmol) elegyét melegítettük 130 °C-on lezárt edényben 90 percen keresztül. Ekkor az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, és a visszamaradó anyagot feloldottuk etil-acetátban (150 cm<sup>3</sup>). Aktív szén hozzáadása után a az elegyet felforraltuk, majd rögtön átszűrtek Celite-rétegen. Kiráztuk kétszer 1 M-os vizes HCl oldattal, majd vízzel. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on, majd a szárítószert eltávolítottuk. Rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk az oldószer háromnegyedét, hexánt adtunk a megmaradó oldathoz, és szárazjéges hűtéssel segítettük elő a kristályképződést. A kiváló kristályokat kiszűrtük és megszáritottuk, 5,7 g anyagot kaptunk, ennek alapján a termelés: 71%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.28 (m, 4H), 6.38-6.34 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 148.1, 122.1, 113.3 ppm;

IR (KBr) ν 3126, 1722, 1464, 1410, 1354, 1251, 1107, 1047, 988, 842, 587 cm<sup>-1</sup>.

#### 8.2.4.9. 1-(1-Pirrolil)-2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-foszfánilidén)-etán-1-on (77)

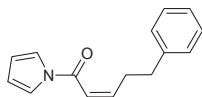


Metil-trifenil-foszfónium-jodidot (80,84 g, 200,0 mmol) felszuszpendáltunk 500 mL vízmentes THF-ben, majd argon atmosféra alatt az elegyet 0 °C-ra hűtöttük, és lassan becsepegtettük fenil-lítium éteres oldatát (1 M, 200 mL, 200 mmol). Az elegyet hagytuk lassan szobahőmérsékletre melegeni, ahol további 90 perc kevertetés következett. Ekkor az oldatot szárazjég-acetonos fürdő segítségével -78 °C-ra hűtöttük, és N,N'-karbonil-dipirrol (10,50 g, 65,6 mmol) THF-es oldata (100 mL) lassan

becsepegett. A szárazjeges hűtést eltávolítottuk, és az elegy 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keveredett. Ekkor az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, 400 mL víz hozzáadása után etil-acetát/diklór-metán = 5:1 keverékével extraháltunk 3 alkalommal. Az egyesített szerves fázisokat telített sós vízzel mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on száritottuk. Az oldószerek eltávolítása után flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk az anyagot CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 4/1 eluens felhasználásával. 23.6 g termékhez jutottunk, ez a lapján a termelés: 96%;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74-7.65 (m, 6H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.50-7.46 (m, 6H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.19-6.14 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 19.20 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 165.6 (d, *J* = 10.2 Hz), 133.2 (d, *J* = 10.2 Hz), 132.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 129.0 (d, *J* = 12.4 Hz), 126.8 (d, *J* = 92.4 Hz), 118.6, 109.6, 38.2 (d, *J* = 125.1 Hz) ppm;  
IR (KBr) ν 1602, 1367, 1237, 1105, 958, 690 cm<sup>-1</sup>.

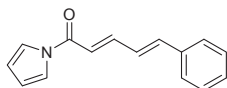
#### 8.2.4.10. (2Z)-5-Fenil-1-(1-pirrolil)-pent-2-én-1-on (Z-91e)



Ezt a vegyületet 3-fenil-propionaldehid és pirrolil-metilén-trifenil-foszfórán reakciójából nyertük a Shibasaki és munkatársai által közölt módszert követve [44]. Az izomereket flash kromatográfiás módszerrel választottuk szét, amikor eluensként hexán/kloroform/etil-acetát = 50/5/1 eluenst alkalmaztunk, termékként egy olajszerű anyagot kaptunk.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.15 (m, 4H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 163.0, 151.1, 140.1, 128.6, 128.5, 126.3, 119.3, 119.29, 113.2, 35.1, 31.3 ppm;  
IR (KBr) ν 3027, 2925, 1698, 1631, 1468, 1289, 1118, 1074, 922, 743, 699 cm<sup>-1</sup>;  
HR-MS (EI): a pontos tömeget a C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO összegképlet alapján számítva: [M]<sup>+</sup> 225.1154;  
Mérés során kapott: 225.1152.

#### 8.2.4.11. (2E,4E)-5-Fenil-1-(1-pirrolil)-penta-2,4-dién-1-on (108)



Ezt a vegyületet fahéjaldehid (661 mg, 5,00 mmol) és pirrolil-metilén-trifenil-foszfórán (2,00 g, 5,41 mmol) reakciójából



nyertük vízmentes toluol oldószerben (10 mL, 100 °C, 24h) a Shibasaki és munkatársai által közölt módszert követve [44]. A terméket flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, amikor eluensként hexán/kloroform/etil-acetát = 80/8/1 eluents alkalmaztunk, a kapott sárga terméket átkristályosítottuk (etil-acetát/hexán), így 582 mg sárga kristályos anyagot kaptunk, ennek alapján a termelés: 52%.

Olvadáspont: 115 °C;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (ddd, *J* = 14.7, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 5H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 163.1, 147.5, 142.6, 135.9, 129.6, 129.0, 127.5, 126.2, 119.3, 118.8, 113.3 ppm;

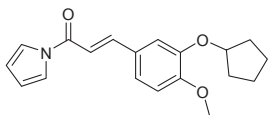
IR (KBr) ν 3141, 1674, 1469, 1360, 1294, 1124, 994, 939, 747, 708 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS (EI): a pontos tömeget a C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 223.0997;

Mérés során kapott: 223.0992;

Elemenálízis: a C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO összegképlet alapján számított összetétel: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27 %. A mérés során kapott: C, 80.42; H, 5.86; N, 6.22%.

#### 8.2.4.12. (2*E*)-3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-pirrol-1-il-2-propén-1-on (109)



Ezt a vegyületet 3-ciklopentiloxi-4-metoxi-benzaldehid (1.00 g, 4.54 mmol) és pirroilmetiléntrifenilfoszforán (2.00 g, 5.41 mmol) felhasználásával száraz toluolban (10

mL, 100 °C, 24 óra) állítottuk elő a Shibasaki és munkatársai által közölt módszert követve [44]. A terméket flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, amikor eluensként hexán/etil-acetát = 3/1 rendszert alkalmaztunk. A kapott sárga olajszerű anyagot etil-acetátban oldottuk, hexánt adtunk hozzá, majd -78 °C-ra hűtöttük. A kapott kristályokat kiszűrtük, szárítottuk. 1040 mg anyagot kaptunk, így a termelés: 74%; Op = 87 °C;

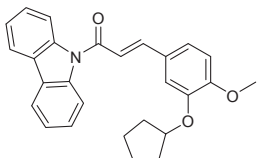
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.36-6.33 (m, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 6H), 1.70-1.58 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 163.3, 153.1, 148.1, 147.9, 127.4, 122.9, 119.4, 114.6, 113.3, 113.2, 112.0, 81.0, 56.2, 33.0, 24.2 ppm;

IR (KBr) ν 1682, 1619, 1594, 1516, 1469, 1351, 1267, 1124, 746 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI)

HR-MS (EI): a pontos tömeget a  $C_{19}H_{21}NO_3$  összegképlet alapján számolva:  $[M]^+$  311.1521; Mérés során kapott: 311.1505;

Elemanalízis: a  $C_{19}H_{21}NO_3$  összegképlet alapján számított összetétel: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50; O, 15.41%. A mérés során kapott: C, 73.04; H, 6.79; N, 4.47%.

#### 8.2.4.13. (2E)-3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-karbazol-9-il-2-propén-1-on (110)



Ezt a vegyületet 3-ciklopentiloxi-4-metoxi-benzaldehid (2.30 g, 10.44 mmol) és karbazolil-metilén-trifenilfoszforán [79] (4.69 g, 10.00 mmol) felhasználásával száraz toluolban (10 mL, 110 °C, 36 óra) állítottuk elő a Shibasaki és munkatársai által közölt módszert követve [44]. A terméket

flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, amikor eluensként hexán/etil-acetát = 7/1 rendszert alkalmaztunk. A kapott sárga olajszerű anyagot diklór-metánban oldottuk, hexánt adtunk hozzá, majd -78 °C-ra hűtöttük. A kapott kristályokat kiszűrtük, szárítottuk. 2100 mg anyagot kaptunk, így a termelés: 51%; Op = 112 °C;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 3H), 6.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.78 (m, 6H), 1.68-1.56 (m, 2H) ppm;  $^{13}C$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.5, 152.7, 148.1, 145.6, 138.8, 127.5, 127.1, 126.1, 123.4, 122.6, 120.2, 118.8, 115.7, 114.2, 111.9, 80.8, 56.2, 32.9, 24.2 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  2950, 1663, 1590, 1520, 1443, 1334, 1268, 1134, 991, 796, 749, 721  $cm^{-1}$ ;

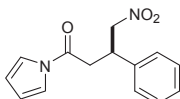
HR-MS (EI): a pontos tömeget a  $C_{27}H_{25}NO_3$  összegképlet alapján számolva:  $[M]^+$  411.1834; Mérés során kapott: 411.1840;

Elemanalízis: a  $C_{27}H_{25}NO_3$  összegképlet alapján számított összetétel: C, 78.81; H, 6.12; N, 3.40; O, 11.66%. A mérés során kapott: C, 78.34; H, 6.51; N, 3.38%.

## 8.2.5. Általános leírat nitrometán Michael-addíciójához $\alpha,\beta$ -telítetlen *N*-acil-pirrol vegyületekre a 3-fenil-1-(1-pirrolil)-prop-2-én-1-on példáján

Nitrometán (305 mg, 5,0 mmol) és (2*E*)-3-fenil-1-pirrol-1-il-2-propén-1-on **68** (197 mg, 1,0 mmol) elegyéhez katalizátort (**58**) (59.7 mg, 10 mol%) adtunk szobahőmérsékleten. Lezárt edényben, 87 óra kevertetés után, az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk. A visszamaradó elegyet flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, eluensként hexán/ $\text{CHCl}_3$  = 4/3 oldószerkeletet alkalmaztunk. 240 mg teméket kaptunk, ennek alapján a termelés: 93%.

### 8.2.5.1. 4-Nitro-3-fenil-1-(1-pirrolil)-bután-1-on (**69**)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/ $\text{CHCl}_3$  = 4/3) eluenseleggy használatával. Fehér kristályokat kaptunk (240 mg), a termelés: 93%

Olvadáspont: 63 °C;  $[\alpha]_D^{25} +21$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.22 (m, 7H); 6.29-6.27 (m, 2H); 4.84 (dd,  $J$  = 12.7, 6.8 Hz, 1H); 4.71 (dd,  $J$  = 12.7, 7.6 Hz, 1H); 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H); 3.35-3.23 (m, 2H) ppm;

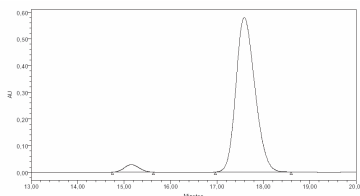
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 138.4, 129.3, 128.3, 127.5, 119.0, 113.8, 79.3, 39.7, 37.8 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  1709, 1547, 1470, 1408, 1378, 1339, 1277, 1125, 750  $\text{cm}^{-1}$ ;

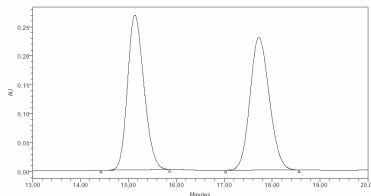
HR-MS (EI): a pontos tömege a  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  összegképletre számolva:  $[\text{M}]^+$  258.1004; a mérés során kapott eredmény: 258.1010;

Elemanalízis: a  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  összegképlet alapján számolt összetétel: C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85; O, 18.58%. A mérés során kapott eredmény: C, 65.00; H, 5.43; N, 10.76%;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, retenciós idő minor komponens 15,2 min; fő komponens 17,6 min.

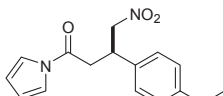


RT	Area	% Area	Height
1 15.156	629304	3.68	27624
2 17.589	16477870	96.32	373671



RT	Area	% Area	Height
1 15.137	6314423	43.75	267967
2 17.724	6438615	50.25	223760

### 8.2.5.2. 3-(4-Metoxifenil)-4-nitro-1-(1-pirrolil)-bután-1-on (112a):



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl<sub>3</sub>/hexán = 2/1) eluenselegy használatával. Fehér kristályokat kaptunk, a termelés: 90%. Olvadáspont: 78 °C;  
 $[\alpha]_D^{25} +22$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee);

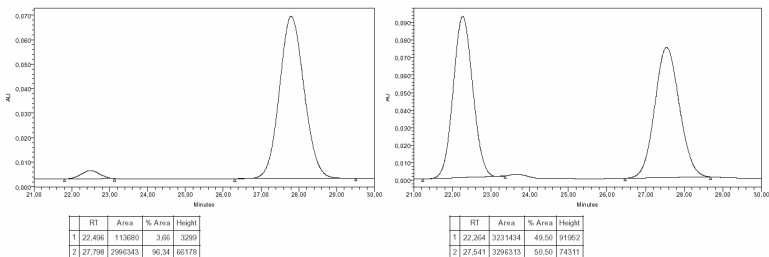
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.22 (m, 2H); 7.20-7.14 (m, 2H); 6.88-6.83 (m, 2H); 6.29-6.26 (m, 2H); 4.80 (dd, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 1H); 4.66 (dd, *J* = 12.6, 7.7 Hz, 1H); 4.12 (br pseudo q, *J* = 7.1 Hz, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.28 (dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1H); 3.22 (dd, *J* = 14.5, 4.4 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 159.4, 130.2, 128.6, 119.0, 114.7, 113.7, 79.5, 55.4, 39.0, 38.0 ppm;

IR (KBr) ν 1717, 1557, 1539, 1470, 1380, 1329, 1249, 1115, 747 cm<sup>-1</sup>;

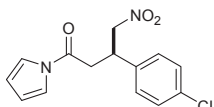
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 288.1110; A mérés során kapott: 288.1110;

Elemenálízis: az összetétel a C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján számolva: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72; O, 22.20%. A mérés során kapott: C, 62.19; H, 5.55; N, 9.63%;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioselektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min, λ = 254 nm, retenciós idő minor komponens 22,5 min; fő komponens 27,8 min.



### 8.2.5.3. 3-(4-Klórfenil)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112b)



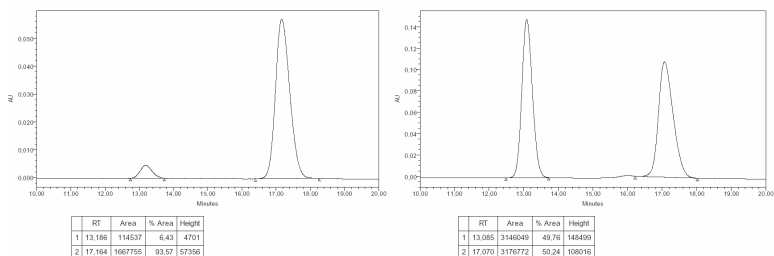
A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 5/1 eluenseleg használataival. Sárgás olajat kaptunk, a termelés: 88%  $[\alpha]_D^{25} +21$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 89% ee);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.18 (m, 6H), 6.31-6.27 (m, 2H), 4.82 (dd,  $J = 12.8$ , 6.7 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 12.8$ , 7.8 Hz, 1H), 4.16 (br pseudo q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 15.7$ , 5.6 Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 15.74$ , 5.52 Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4, 136.8, 134.2, 129.5, 128.9, 119.0, 113.9, 79.0, 39.1, 37.7 ppm;

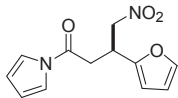
IR (KBr)  $\nu$  1717, 1553, 1470, 1376, 1333, 1295, 1123, 830, 744  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (EI): pontos tömeg a  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$  összegképlet alapján számolva:  $[\text{M}]^+$  292.0615; A mérés során kapott: 292.0608;

Enantiomerfelesleg: 89%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 15% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő minor komponens 13,2 min; fő komponens 17,2 min.



#### 8.2.5.4. 3-(Furán-2-il)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112c)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 15/2 eluenseleg alkalmazásával. Fehér kristályokat kaptunk, a termelés: 81%;

Olvadáspont: 36 °C;  $[\alpha]_D^{25} +12$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee);

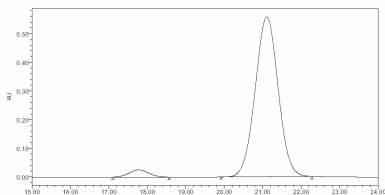
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (dd,  $J$  = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H); 6.32-6.29 (m, 3H); 6.21 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H); 4.83 (dd,  $J$  = 12.9, 6.3 Hz, 1H); 4.77 (dd,  $J$  = 12.9, 7.0 Hz, 1H); 4.29 (br pseudo q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H); 3.37 (dd,  $J$  = 17.3, 6.4 Hz, 1H); 3.30 (dd,  $J$  = 17.3, 7.3 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.5; 151.1; 142.7; 119.1; 113.9; 110.7; 107.6; 77.0; 35.4; 33.6 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  1718, 1551, 1473, 1406, 1374, 1301, 1265, 1125, 751 cm<sup>-1</sup>;

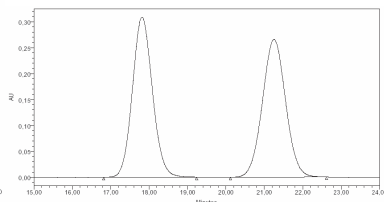
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján számolva:  $[M]^+$  248.0797; A mérés során kapott: 248.0800;

Elemenálízis: az összetétel a C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján számolva: C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29; O, 25.78%. A mérés során kapott: C, 57.94; H, 4.83; N, 11.27%;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak OD, eluens: 10% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, retenciós idő: minor komponens 17,8 min, fő komponens 21,1 min.

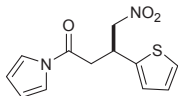


RT	Area	% Area	Height
1 17.777	262538	3.68	25072
2 21.105	23130342	96.32	558502



RT	Area	% Area	Height
1 17.816	11162637	50.00	306973
2 21.251	11185024	50.00	265832

#### 8.2.5.5. 4-Nitro-1-pirrol-1-il-3-(tiofén-2-il)-bután-1-on (112d)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk, hexán/ $\text{CHCl}_3$  = 4/3 eluenselegy használatával. Fehér kristályokat kaptunk a termelés 59%.

Olvadáspont:  $39^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} +35$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 92% ee);

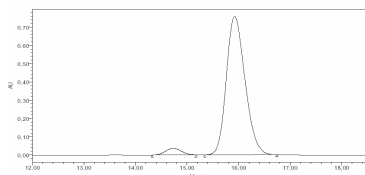
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (br s, 2H); 7.22 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H); 6.98-6.93 (m, 2H); 6.31-6.29 (m, 2H); 4.87 (dd,  $J = 12.9, 6.5$  Hz, 1H); 4.74 (dd,  $J = 12.9, 7.2$  Hz, 1H); 4.50 (br pseudo q,  $J = 6.8$  Hz, 1H); 3.42-3.30 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4; 140.9; 127.4; 125.9; 125.2; 119.1; 113.9; 79.5; 38.7; 35.2 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  1716, 1554, 1471, 1408, 1378, 1293, 1121,  $746\text{ cm}^{-1}$ ;

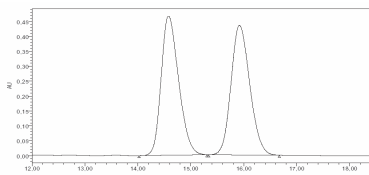
HR-MS (EI): a pontos tömeg a  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  összegképlet alapján számolva:  $[\text{M}]^+$  264.0569; A mérés során kapott: 264.0565;

Elemenálízis: az összetétel a  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  összegképlet alapján számolva: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60; O, 18.16; S, 12.13%. A mérés során kapott: C, 54.66; H, 4.56; N, 10.45; S, 11.98%;

Enantiomerfelesleg: 92%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 15% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254\text{ nm}$ , retenciós idő: minor komponens 14,7 min, fő komponens 15,9 min.

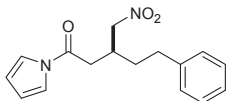


	RT	Area	% Area	Height
1	14.731	775004	3.91	36482
2	15.922	19025995	96.09	757093



	RT	Area	% Area	Height
1	14.579	10859451	49.90	467657
2	15.920	10700441	50.10	439591

### 8.2.5.6. 3-(Nitrometil)-5-fenil-1-pirrol-1-il-pentán-1-on (112e)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk, hexán/EtOAc = 10/1 eluenseleg használataival. Fehér kristályokat kaptunk, a temelés: 95%. Olvadáspont: 37 °C;  $[\alpha]_D^{25} +50$  (c 10.00, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee);

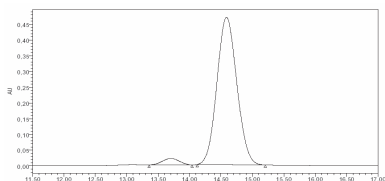
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.14 (m, 7H); 6.31-6.27 (m, 2H); 4.61 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H); 4.56 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H); 3.06 (dd, *J* = 17.3, 7.3 Hz, 1H); 2.93 (dd, *J* = 17.4, 5.5 Hz, 1H); 2.88-2.65 (m, 3H); 1.92-1.78 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 168.4; 140.6; 128.8; 128.4; 126.5; 119.0; 113.7; 78.1; 36.0; 33.5; 33.1; 33.0 ppm;

IR (KBr) ν 1716, 1551, 1470, 1407, 1376, 1331, 1274, 1074, 745 cm<sup>-1</sup>;

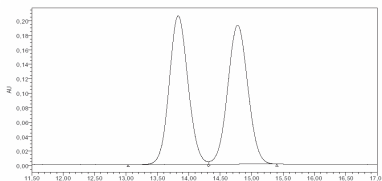
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 286.1317; A mérés során kapott: 286.1307;

Elemenalanízis: az összetétel a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján számolva: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78; O, 16.76%. A mérés során kapott: C, 66.92; H, 6.30; N, 9.77%;

Enatiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektívitas meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min, λ = 254 nm, retenciós idő: minor komponens 13,7 min, fő komponens 14,6 min.

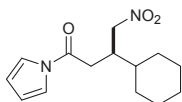


RT	Area	% Area	Height
1 13.702	381576	3.37	20525
2 14.587	1030739	96.43	609105



RT	Area	% Area	Height
1 13.832	4293782	50.03	205563
2 14.776	4289364	49.97	192294

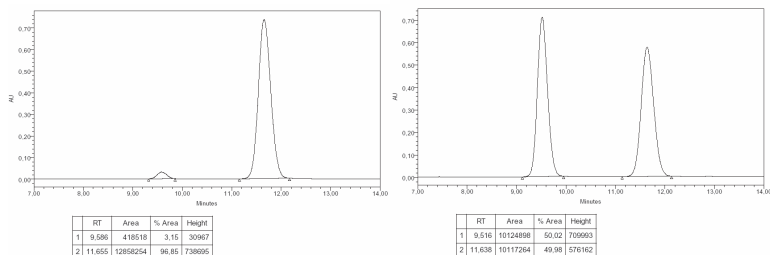
### 8.2.5.7. 3-Ciklohexil-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112f)



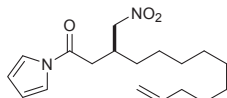
A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk, hexán/EtOAc = 10/1 eluenseleg használataival. Fehér kristályokat kaptunk, a termelés: 93%. Olvadáspont: 38 °C.  $[\alpha]_D^{25} +79$  (c 10.00, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee);



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (br s, 2H); 6.32-6.28 (m, 2H); 4.58 (dd,  $J = 10.0, 3.8$  Hz, 1H); 4.56-4.51 (m, 1H); 3.02 (dd,  $J = 17.2, 5.6$  Hz, 1H); 2.93 (dd,  $J = 17.2, 7.3$  Hz, 1H); 2.80-2.71 (m, 1H); 1.82-1.65 (m, 5H); 1.61-1.50 (m, 1H); 1.32-0.95 (m, 5H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.9; 119.1; 113.6; 76.8; 39.0; 38.9; 33.6; 30.0; 29.9; 26.4; 26.3 ppm; IR (KBr)  $\nu$  1717, 1556, 1472, 1404, 1332, 1269, 1236, 1118, 740  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS (EI): a pontos tömeg a  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  összegképlet alapján számolva:  $[\text{M}]^+$  264.1474; A mérés során kapott: 264.1465; Elemanalízis: az összetétel a  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  összegképlet alapján számolva: C, 63.62; H, 7.63; N, 10.60; O, 18.16%. A mérés során kapott: C, 63.45; H, 7.59; N, 10.56%; Enantiomerfelesleg: 94%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő: minor komponens 9,6 min, fő komponens 11,7 min.



#### 8.2.5.8. 3-(Nitrometil)-1-pirrol-1-il-tridec-12-én-1-on (112g)

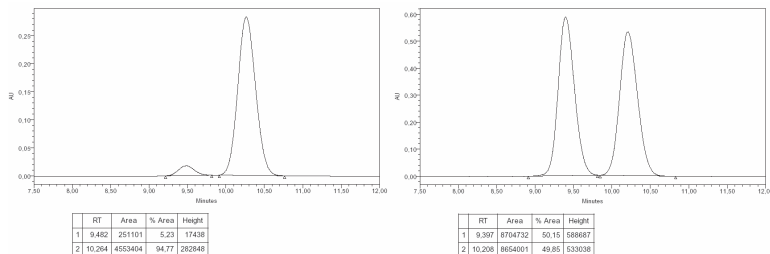


A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 15/1 eluenseleg használataival. Olajszerű anyagot kaptunk, a termelés: 87%.  $[\alpha]_D^{25} +30$  (c 10.00,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee);

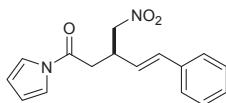
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (br s, 2H); 6.33-6.29 (m, 2H); 5.80 (tdd,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H); 5.02-4.90 (m, 2H); 4.58 (dd,  $J = 11.8, 5.5$  Hz, 1H); 4.54 (dd,  $J = 11.8, 4.8$  Hz, 1H); 3.04 (dd,  $J = 17.3, 7.3$  Hz, 1H); 2.92 (dd,  $J = 17.3, 5.6$  Hz, 1H); 2.79 (m, 1H); 2.07-2.00 (m, 2H); 1.57-1.46 (m, 2H); 1.44-1.22 (m, 12H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.6; 139.2; 119.1; 114.3; 113.7; 78.4; 36.1; 33.90, 33.88; 31.6; 29.49; 29.45; 29.43; 29.2; 29.0; 26.8 ppm; IR (KBr)  $\nu$  2928, 2856, 1718, 1552, 1470, 1376, 1273, 1074, 744  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (EI): a pontos tömeg a  $C_{18}H_{28}N_2O_3$  összegképlet alapján számolva:  $[M]^+$  320.2100; A mérés során kapott: 320.2094;

Enantiomerfelesleg: 90%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 2% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő: minor komponens 10,3 min, fő komponens 11,1 min.



#### 8.2.5.9. (E)-3-nitrometil-5-fenil-1-pirrol-1-il-pent-4-én-1-on (112h)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 6/1 eluenselegyet használataival. Fehér kristályokat kaptunk, a termelés: 54%. Olvadáspont: 83 °C.  $[\alpha]_D^{25} -6$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ,

94% ee);

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.21 (m, 7H), 6.60 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 2H), 6.14 (dd,  $J = 15.9, 8.6$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 12.4, 6.1$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 12.4, 7.0$  Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 16.7, 6.3$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.7, 5.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.8, 136.1, 134.3, 128.8, 128.3, 126.7, 125.7, 119.1, 113.9, 78.6, 37.7, 36.8 ppm;

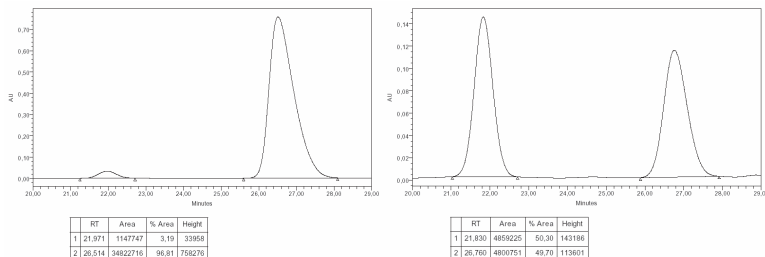
IR (KBr)  $\nu$  3151, 2909, 1704, 1542, 1470, 1374, 1298, 1110, 971, 917, 740, 699  $cm^{-1}$ ;

HR-MS (EI): a pontos tömeg a  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  összegképlet alapján számolva:  $[M]^+$  284.1161; A mérés során kapott: 284.1160;

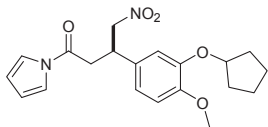
Elemenalanízis: összetétel a  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  összegképlet alapján számolva: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85; A mérés során kapott: C, 67.38; H, 5.92; N, 9.72%;

Enantiomerfelesleg: 94%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség:

1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő: minor komponens 22,0 min, fő komponens 26,5 min.



#### 8.2.5.10. 3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on (112i)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk, hexán/EtOAc = 4/1 eluenseleg használataival. Fehér kristályokat kaptunk, a termelés: 78%.

Olvadáspont: 117 °C.  $[\alpha]_D^{25} +15$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee);

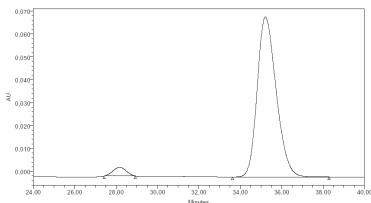
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 (br s, 2H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.30-6.26 (m, 2H), 4.81 (dd,  $J = 12.6, 6.8$  Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.68 (dd,  $J = 12.6, 7.7$  Hz, 1H), 4.09 (br pseudo q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.8; 150.1; 148.2; 130.6; 119.3; 119.0; 114.9; 113.7; 112.7; 80.8; 79.5; 56.2; 39.4; 38.1; 32.9; 24.1 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  2958, 1713, 1536, 1470, 1430, 1380, 1321, 1261, 1138, 739 cm<sup>-1</sup>;

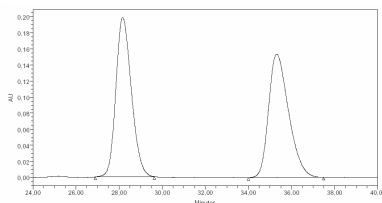
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 372.1685; A mérés során kapott: 372.1692;

Elemenálízis: összetétel a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> összegképlet alapján számolva: C, 64.50; H, 6.50; N, 7.52; O, 21.48%. A mérés során kapott: C, 64.20; H, 6.51; N, 7.38%;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioselektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő: minor komponens 28,2 min, fő komponens 35,2 min.

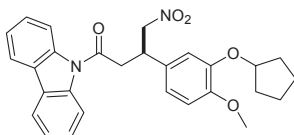


	RT	Area	% Area	Height
1	28.163	169228	3.66	3768
2	35.213	4460546	96.34	70033



	RT	Area	% Area	Height
1	28.169	9807616	50.03	196217
2	35.311	9685195	49.97	153512

### 8.2.5.11. 1-Karbazol-9-il-3-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-bután-1-on (113)



A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 4/1 eluenselegy használatával. Sárga kristályokat kaptunk, a termelés: 25%.

Olvadáspont: 107-109 °C.

$[\alpha]_D^{25} +7$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 82% ee);

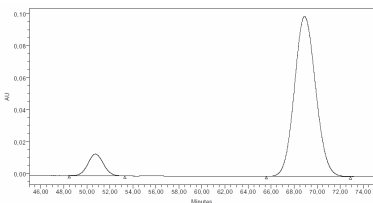
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.81 (s, 3H), 4.95 (dd, *J* = 12.41, 6.4 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.28 (p, *J* = 6.9, 6.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.66-1.52 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 149.9, 148.0, 138.4, 131.1, 127.6, 126.6, 124.1, 120.1, 119.4, 116.4, 114.8, 112.5, 80.7, 79.8, 56.2, 42.5, 39.8, 32.9, 32.89, 32.8, 24.2, 24.1 ppm;

IR (KBr) ν 2957, 1691, 1552, 1516, 1445, 1375, 1263, 1160, 1139, 1027, 756, 723 cm<sup>-1</sup>;

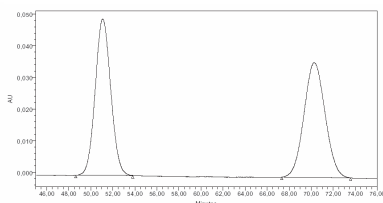
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 472.1998; A mérés során kapott: 472.2011;

Elemanalízis: összetétel a C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> összegképlet alapján számolva: C, 71.17; H, 5.97; N, 5.93; O, 16.93%. A mérés során kapott: C, 71.30; H, 6.11; N, 5.78%;

Enantiomerfelesleg: 82%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min, λ = 254 nm, retenciós idő: minor komponens 50,8 min, fő komponens 68,9 min.

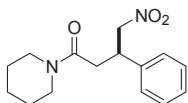


	RT	Area	% Area	Height
1	50.758	1268500	8.98	13566
2	68.914	12854931	91.02	100073



	RT	Area	% Area	Height
1	51.080	4840703	50.11	49442
2	70.277	4820221	49.89	36260

#### 8.2.5.12. 4-Nitro-3-fenil-1-piperidin-1-il-bután-1-on (114)



258 mg (1.00 mmol) 4-nitro-3-fenil-1-pirrol-1-il-bután-1-on (**69**) vegyületet feloldottunk 1 ml vízmentes THF-ben, pipridint (170 mg, 2.0 mmol) adtunk hozzá, és lezárt edényben melegítettük 70 °C

hőmérsékleten 24 órán keresztül. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a visszamaradó anyagot kétszer átkristályosítottuk metil-ciklohexánból. Fehér kristályokat kaptunk. A termék tömege: 232 mg, a termelés: 84%. Olvadáspont: 91- 93 °C;  $[\alpha]_D^{25} +9$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee);

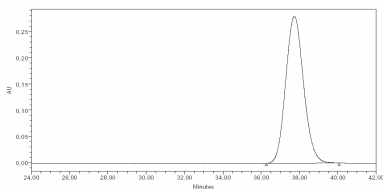
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.21 (m, 5H); 4.90 (dd,  $J$  = 12.6, 5.9 Hz, 1H); 4.69 (dd,  $J$  = 12.6, 8.4 Hz, 1H); 4.09-4.00 (m, 1H); 3.59-3.44 (m, 2H); 3.31 (t,  $J$  = 5.52, 2H); 2.76 (dd,  $J$  = 13.1, 4.9 Hz, 1H); 2.71 (dd,  $J$  = 13.1, 3.5 Hz, 1H); 1.65-1.37 (m, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0, 139.7, 129.1, 127.9, 127.5, 79.7, 46.8, 43.0, 40.6, 36.4, 26.5, 25.6, 24.5 ppm;

IR (KBr)  $\nu$  2940, 2854, 1625, 1551, 1456, 1381, 1217, 1138, 1012, 712 cm<sup>-1</sup>;

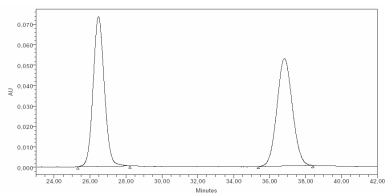
HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 276.1474; A mérés során kapott: 276.1482;

Elemenalanálízis: az összetétel a C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján számolva: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14%; Found: C, 65.09; H, 7.67; N, 10.00%;

Enantiomerfelesleg: 99%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, retenciós idő: minor komponens 26,5 min, fő komponens 37,7 min.

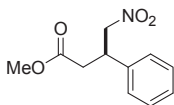


	RT	Area	% Area	Height
1	37.726	18163014	100.00	279887



	RT	Area	% Area	Height
1	26.470	3172689	50.26	73385
2	36.820	3136462	49.74	52587

#### 8.2.5.13. 4-Nitro-3-fenil-butánsav-metilészter (115)



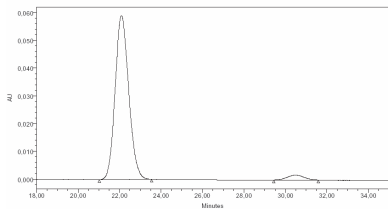
100 mg (0.39 mmol) 4-nitro-3-fenil-1-pirrol-1-il-bután-1-on (**69**) vegyületet feloldottunk 10 mL metanolban és az oldatot lezárt ampullában melegítettük 130 °C hőmérsékleten 2 órán keresztül.

Ekkor az oldószert eltávolítottuk, viszkózus, olajszerű terméket kaptunk, mely további tisztítás nélkül is kellően tisztának bizonyult. A kapott termék tömege: 86 mg, ennek alapján a termelés kvantitatív.

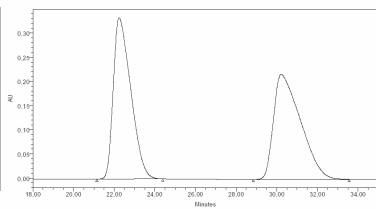
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.19 (m, 5H), 4.73 (dd, *J* = 12.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1, 138.5, 129.2, 128.1, 127.4, 79.5, 52.0, 40.3, 37.7 ppm;

IR (KBr) ν 3034, 2961, 1735, 1555, 1441, 1387, 1226, 1172, 764 cm<sup>-1</sup>;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak OD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min, λ = 254 nm, retenció idő: fő komponens 22,1 min, minor komponens 30,5 min.

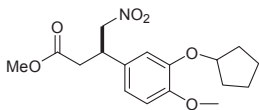


	RT	Area	% Area	Height
1	22.093	2688476	96.38	59026
2	30.487	101140	3.62	1774



	RT	Area	% Area	Height
1	22.249	19959907	49.96	333642
2	30.224	19982690	50.04	217245

### 8.2.5.14. 3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-butánsav-metilészter (135)

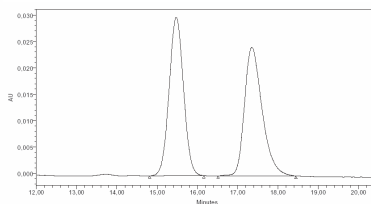
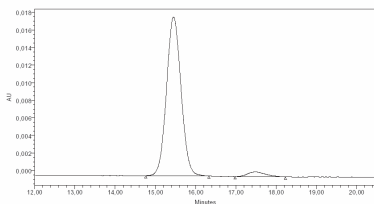


111 mg (0.3 mmol) of 3-(3-Ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-1-pirrol-1-il-bután-1-on **1a** vegyületet oldottunk 15 mL metanolban, és 15 mL vizet adtunk hozzá. Az elegyet lezárt edényben 130 °C hőmérsékleten melegítettük 3 órán keresztül. Ekkor a metanolt eltávolítottuk vákuumban, a vizes fázist pedig háromszor kiráztuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, majd bepárlás után a visszamaradó nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/EtOAc = 5/1 eluenselegy használatával. Fehér kristályokat kaptunk, melyek tömege 94 mg, a termelés: 93%. Olvadáspont: 91-93 °C;  $[\alpha]_D^{25} +8$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee);

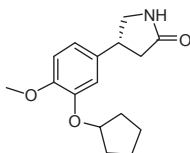
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82-6.76 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.78-4.63 (m, 2H), 4.58 (dd,  $J = 12.4, 7.9$  Hz, 1H), 3.88 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.79-2.66 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.66-1.52 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.3, 149.8, 148.0, 130.6, 119.3, 114.5, 112.4, 80.6, 79.8, 56.1, 52.0, 39.9, 37.8, 32.9, 24.1 ppm; IR (KBr)  $\nu$  2962, 1732, 1539, 1427, 1376, 1259, 1172, 1142, 1026, 809, 648 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS (EI): a pontos tömeg a C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> összegképlet alapján számolva: [M]<sup>+</sup> 337.1525; A mérés során kapott: 337.1540;

Enantiomerfelesleg: 93%. Az enantioszelektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% 2-propanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retenciós idő: fő komponens 15,5 min, minor komponens 17,5 min.



### 8.2.5.15. (R)-Rolipram (116)



70 mg (0.21 mmol) 3-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-4-nitro-butánsav-metilészter (135) vegyületet feloldottunk 4 mL metanolban, hozzáadtunk 7 mg 10% palládiumot tartalmazó aktív szenet. A lezárt készülékben 10 bar hidrogén nyomás mellett, 60 °C hőmérsékleten hidrogéneztünk 5 órán keresztül. Ekkor a katalizátort

celite-rétegen kiszűrtük, az oldószert lepároltuk, a visszamaradó nyerterméket Merck Silica gel 60 PLC preparatív vékonyréteg lapont tisztítottuk  $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} = 95 / 5$  eluenslegy alkalmazásával. 41 mg anyagot kaptunk, így a termelés: 72%.

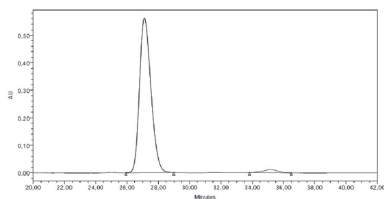
$[\alpha]_D^{25} -20$  (c 0.50, MeOH, 95% ee);

$^1\text{H-NMR}^9$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85-6.74 (m, 3H), 5.98 (br s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.37 (dd  $J = 9.0, 7.7$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 16.9, 8.9$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 16.9, 8.9$  Hz, 1H), 1.98-1.75 (m, 6H), 1.63-1.55 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  177.5, 149.2, 147.9, 134.5, 118.8, 113.8, 112.2, 80.6, 56.1, 49.7, 40.0, 38.0, 32.8, 24.0 ppm;

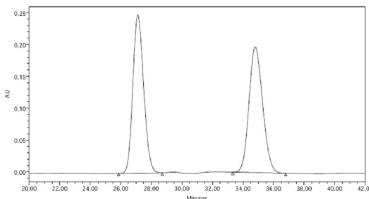
IR (KBr)  $\nu$  3196, 2962, 1687, 1518, 1264, 1237, 1141, 1029, 815  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (EI): a tömeg a  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  összegképlet alapján számítva:  $[\text{M}]^+$  275; A mérés során kapott: 275 (15%), 207 (60%), 150 (100%);

Enantiomerfelesleg: 95%. Az enantioselektivitás meghatározásához HPLC vizsgálatot használtunk. Oszlop: Chiralpak AD, eluens: 5% etanol hexánban, áramlási sebesség: 1,0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm, retenciós idő: fő komponens 27,1 min, minor komponens 35,2 min.



RT	Area	% Area	Height
1	27.113	28673.956	47.87
2	35.185	7000.074	2.39



RT	Area	% Area	Height
1	27.114	12177596	49.80
2	34.801	12277467	50.20



## Irodalomjegyzék

- [1] Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, S.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. *Magy. Kém. Lapja* **2000**, *55*, 173.
- [2] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [3] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [4] Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005
- [5] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [6] Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.
- [7] Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220.
- [8] Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.
- [9] Shibashaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209.
- [10] Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- [11] Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [12] Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.
- [13] Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
- [14] Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
- [15] Kaufman, T. S.; Ruveda, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854–885.
- [16] Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.
- [17] Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
- [18] Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961–998.
- [18a] Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Felföldi, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2804–2814.
- [19] Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.

- [20] Schrake, O.; Braje, W.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R. *Tetr. Asymm.* **1998**, *9*, 3717–3722.
- [21] Drzewiczak, C.; Suszko-Purzycka, A.; Skolik, J. *Polish J. Chem.* **1993**, *67*, 45–52.
- [22] Sera, A.; Takagi, K.; Katayama, H.; Yamada, H.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161.
- [23] Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257–4259.
- [24] Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [25] Vakulya B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [26] Vakulya B.; Varga, Sz.; Soós, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3475–3480.
- [27] Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171–196.
- [28] Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.
- [29] Bako, P.; Szöllösy, A.; Bombicz, P.; Töke, L. *Synlett*, **1997**, 291–292.
- [30] Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- [31] Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2119–2133.
- [32] Brunner, H.; Bugler, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 77–84.
- [33] Brunner, H.; Bugler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 1699–1702.
- [34] Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *18*, 1977–1980.
- [35] Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.
- [36] Szöllösi G.; Bartók M. *Chirality* **2001**, *13*, 614–618.
- [37] Dijkstra, G. D. H.; Kellog, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069–8076.
- [38] Braje, W. M.; Holzgreffe, J.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2085–2087.
- [39] Neda, I.; Kaukorat, T.; Fischer, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3784–3790.
- [40] Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777–792.

- [42] Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006–7014.
- [43] Bordwell, F. G.; Vanier, N. R.; Matthews, W. S.; Hendrickson, J. B.; Skipper, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7160–7162.
- [44] Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7559–7570.
- [45] Ekkati, A. R.; Bates, D. K. *Synthesis*, **2003**, 1959–1961.
- [46] D'Silva, C.; Iqbal, R. *Synthesis* **1996**, 457–458.
- [47] Evans, D. A.; Johnson, D. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595–598.
- [48] Illi, V. O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2431–2432.
- [49] D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715–6718.
- [50] Menger, F. M.; Donohue, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 432–437.
- [51] Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419–13427.
- [52] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essefeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [53] Lee, S. D.; Brook, M. A.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1569–1572.
- [54] Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10006–10007.
- [55] Dixon, D. J.; Scott, M. S.; Luckhurst, C. A. *Synlett* **2003**, 2317–2320.
- [56] Evans, D. A.; Borg, G.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3188–3191.
- [57] Brandange, S.; Rodriguez, B. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1987**, *41*, 740–744.
- [58] Albrecht, D.; Bach, T. *Synlett* **2007**, 1557–1560.
- [59] Liu, W.-J.; Chen, Z.-L.; Chen, Z.-Y.; Hu, W.-H. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 1693–1698.
- [60] Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4907–4916.
- [61] Deng, J.; Duan, Z.-C.; Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Wang, D.-Y.; Yu, S.-B.; Xu, X.-F.; Zheng, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4825–4828.

- [62] McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370.
- [63] Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652–12653.
- [64] Gu, C.-L.; Liu, L.; Sui, Y.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetr. Asymm.* **2007**, *18*, 455–463.
- [65] Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 375–380.
- [66] Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049.
- [67] Mattson, A. E.; Zuhl, A. M.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4932–4933.
- [68] McCooley, S. H.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494–7497.
- [69] Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156–8157.
- [70] Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768–769.
- [71] Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Xie, H.; Jiang, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1036–1037.
- [72] Wang, Y.; Li, H.; Wang, Y.-Q.; Liu, Y.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6364–6365.
- [73] Biddle, M. M.; Lin, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3830–3831.
- [74] Wang, J.; Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, W. *Synthesis* **2007**, 2576–2580.
- [75] Amere M.; Lasne M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624.
- [76] Peschiulli, A.; Gun'ko, Y.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2454–2457.
- [77] Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 547–552.
- [78] Bergman, J.; Carlsson, J.; Sjöberg, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1122–1134.
- [79] Diehl, K.; Himbert, G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2874–2888.

## Függelék

### Doktori munkámhoz szorosan kapcsolódó közlemények:

Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967–1969.

Vakulya, B.; Varga, Sz.; Soós, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3475–3480.

### Doktori munkámhoz kapcsolódó további közlemény:

Tárkányi, G.; Király, P.; Varga, Sz.; Vakulya, B.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6078–6086.